

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

ГАЦУРА
Вера Юрьевна

ВЛИЯНИЕ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА
ФОРМИРОВАНИЕ ЖИРОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПОЖАРНЫХ

3.3.4. Токсикология

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Рейнюк Владимир Леонидович

доктор медицинских наук, доцент

Пятибрат Александр Олегович

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДИФфуЗНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ДИОКСИНОВ И ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СТОЙКИХ ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Стойкие органические загрязнители: варианты негативного воздействия на организм объединяемых под термином «диоксины» полихлорированных дибензо-диоксинов и полихлорированных дибензофуранов.....	16
1.2 Токсичность для человека диоксинов и диоксиноподобных полихлорированных стойких органических соединений: особенности токсикокинетики и токсикодинамики при хронических интоксикациях	27
1.3 Особенности воздействия ксенобиотиков на пристеночный микробиом кишечника, развитие токсических поражений печени при хронических воздействиях подобных ксенобиотиков на организм	33
1.4 Оценка состава микробиоты и используемые современные технологии её анализа: значение для адекватной диагностики инициированной стойкими органическими загрязнителями жировой дегенерации печени.....	44
1.5 Особенности патогенеза и клинического течения заболеваний, сопровождающихся жировой дегенерацией печени в зависимости от ведущего этиологического фактора. Патогенез и клинические формы диффузной патологии печени при воздействиях на организм гепатотоксикантов.....	47
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60

2.1 Дизайн и организация исследования: объем исследования, характеристика обследованных контингентов.....	60
2.3 Технологии клинико-инструментальных и методы клинических лабораторных исследований	65
2.3.1 Ультразвуковая эластография печени.....	65
2.3.2 Динамическая ультразвуковая холецистография	66
2.3.3 Определение уровня в крови диоксинов и диоксиноподобных стойких органических соединений.....	66
2.3.4 Биохимические методы лабораторного анализа.....	66
2.3.5 Определение показателей клинического анализа крови.....	68
2.3.6 Методы лабораторного анализа иммунного статуса.....	68
2.3.7 Исследование микробных маркеров пристеночной микробиоты кишечника в крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии	70
2.4 Методы статистического анализа полученных данных.....	71
Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных ЭВМ («EXCEL», «STATISTICA-6», «SPSS 11.5»).....	71
Глава 3. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЛИЯНИЯ СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПРОДУКТАХ ГОРЕНИЯ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА РЕЗИДЕНТНУЮ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА, СИСТЕМУ ИММУНИТЕТА, МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ И ЛИПИДОВ ПРИ РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	73
3.1 Структура заболеваемости, особенности показателей инструментальных методов и лабораторных анализов у лиц с НАЖБП, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения	73

3.2 Сравнительная характеристика показателей гемограммы и иммунологического статуса у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Особенности регуляции системы иммунитета у контингента обследованных лиц	78
3.2.1 Сравнительная характеристика показателей гемограммы у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения	78
3.2.2 Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения	82
3.2.4 Сравнительная характеристика показателей врожденного иммунитета у лиц с НАЖБП и без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения	88
3.2.5 Изучение цитокинового профиля у лиц с НАЖБП и без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Особенности регуляции системы иммунореактивности	91
3.3 Оценка состояния метаболических показателей у лиц с НАЖБП и без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения	95
3.4 Изучение взаимосвязи содержания диоксинов в липидах крови и состояния резидентной микробной ассоциации кишечника у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения	102
3.5 Результаты дополнительной статистической обработки	117

3.5.1 Двухфакторный дисперсионный анализ.....	117
3.5.2 Анализ роли диоксинов	119
3.6 Разработка прогностических алгоритмов формирования и клинического течения НАЖБП у пожарных и лиц других профессий.....	127
ВЫВОДЫ.....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современная индустриализация и резкое увеличение количества населения, проживающего в крупных промышленных городах, определяют высокие экологические риски контаминации стойкими органическими загрязнителями. Одними из основных источников экотоксикантов являются выхлопные газы автомобилей и токсичные продукты сжигания мусора, что характерно для современных мегаполисов [Гладких В.Д., 2020; Софронов Г.А., Александров М.В., 2021; Пильник Е.Н., Дерягина Л.Е., Рейнюк В.Л., Пятибрат А.О., 2023].

Учитывая, что современное строительство не обходится без полимерных и полимерсодержащих отделочных материалов, а также красителей, можно предположить возникновение высокой концентрации оксида и диоксида углерода, диоксиноподобных соединений, гидроцианидов (цианистый водород), оксидов азота, гидрохлоридов и других хлорсодержащих веществ в атмосферном воздухе при городских пожарах [Башарин и др., 2022].

К веществам с высоким кумулятивным эффектом и очень длительным периодом выведения из организма относятся стойкие органические загрязнители, в число которых входят полициклические ароматические углеводороды с конденсированными кольцами (антрацен, фенантрен, бенз(а)пирен, дибензантрацены), галогензамещенные углеводороды (хлорпроизводные углеводороды жирного ряда /трихлорметан, трихлорэтилен, хлороформ/ и галогенированные ароматические углеводороды, включая полихлорированные бифенилы), полихлорированные дибензофураны, полихлорированные дибензо-диоксины) [Aldeli N., Murphy D., Hanano A., 2024; Hamza I.S., Jarallah A.L., Mahmoud T.Y., 2023; Beigh S., 2024]. «Диоксины» (тривиальное название полихлорпроизводных дибензодиоксинов, первоначально название данной группы галогензамещенных органических соединений происходит от сокращённого названия наиболее токсичного тетрахлорпроизводного – 2,3,7,8-тетрахлордибензо[b,e]-1,4-

диоксина) [Черняк Ю.И. и др., 2013; Софронов Г.А. и др., 2019; Chernyak Y.I., Grassman J.A., 2020]. Полихлорированные дибензофураны, имеющие хлорные заместители, по крайней мере, в положениях 2,3,7 и 8 являются намного более токсичными, чем исходный дибензофуран, и имеют химическую структуру и свойства, сходные с полихлорированными дибензодиоксинами [Pohjanvirta R., Viluksela M., 2020; Mathew N., Somanathan A., Tirpude A., et al., 2025;]. Именно поэтому в настоящее время термин «диоксины» имеет широкое значение, и в современной действительности это понятие охватывает большое число различных галогензамещенных трициклических кислородсодержащих ксенобиотиков и химических соединений из семейства бифенилов [Черняк Ю.И. и др., 2007; Румак В.С. и др., 2015; Chernyak Y.I. et al., 2016; Софронов Г.А. и др., 2016]. Несмотря на то, что диоксины в основном попадают в организм млекопитающих по пищевой цепи, высокая концентрация в атмосферном воздухе во время пожара, длительное время экспозиции и частое воздействие позволяет им накапливаться в организме пожарных, связываясь с жировой тканью и липидами плазмы крови [Румак В.С. и др., 2015].

Анализ заболеваемости пожарных как лиц, на протяжении длительного времени контактирующих со стойкими органическими загрязнителями в составе токсичных продуктов горения, представленный профессором В.И. Евдокимовым и соавт. (2019), свидетельствует, что заболеваемость пожарных отличается по структуре от средних значений в популяции жителей больших городов. Так, в отличие от популяционных данных, где среди городских жителей преобладают сердечно-сосудистые заболевания, у пожарных первое место, с большим отрывом, занимают заболевания желудочно-кишечного тракта, четверть из которых приходится на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [Евдокимов В.И., Бобринев Е.В., 2019; Brushlinsky N. et al., 2021]. Поражение печени сопровождается, как правило, нарушением обмена жирорастворимых

витаминов, порфиринового обмена и регуляции обмена углеводов инсулином [Бацков С.С., Родионов Г.Г., Муллина Е.В., 2016].

Степень разработанности темы. В настоящее время работы, посвященные влиянию на организм человека токсикантов, образующихся при пожарах, не раскрывают в полной мере механизмы биологического отклика отдельно взятых органно-функциональных систем целостного организма [Алексанин С.С. и др., 2018; Гладких В.Д., 2020; Черкесов В.В., Ермак В.А., 2020]. Некоторые исследователи, оценивая состав токсичных продуктов горения и его влияние на регуляторные системы организма, не учитывают в своих работах [Маркизова Н.Ф. и др., 2019; Фирсов А.Г. и др., 2019; Алибоев М.А., Жумабоев Ш., 2020] клинические проявления интоксикации диоксиноподобными химическими соединениями.

Несмотря на то, что даже крайне низкие концентрации диоксинов оказывают негативное влияние на метаболические процессы в организме, недостаточно работ посвящено раскрытию механизмов интоксикации у лиц, долгое время контактирующих со стойкими органическими загрязнителями в составе токсичных продуктов горения. В ряде работ отмечено влияние нарушений в составе микробиоты кишечника и иммунных расстройств как звеньев патогенеза, взаимно отягощающих проявления интоксикации при хроническом отравлении диоксинами [Софронов Г.А. и др., 2019].

В процесс формирования и отягощения заболеваний печени при хроническом отравлении диоксинами большой весовой вклад вносит иммуносупрессия, вызываемая диоксинами и проявляющаяся в нарушениях гуморального (снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов IgM-, IgA- и IgG-классов) и клеточного (подавление реакции бласттрансформации лимфоцитов и уменьшение фагоцитарной активности макрофагов) иммунитета.

В своих работах Ю.И. Черняк и соавт. (2002, 2007, 2013) отметил ферментативные нарушения в клетках, связанные с активацией ферментов детоксикации ксенобиотиков, таких как цитохром 450 CYP1A2 через

комплекс арил-углеводородных рецепторов с диоксинами, что может приводить к нарушению метаболизма гепатоцитов. Одним из механизмов нарушений состава пристеночной кишечной микробиоты является изменение процессов синтеза и экскреции компонентов желчи, что приводит к нарушениям состава микробиоты и функции органов пищеварительной системы [Chernyak Y.I., Grassman J.A., 2020]. В то же время избыток бактериального роста компонентов пристеночной кишечной микробиоты приводит к повышению поступления продуктов жизнедеятельности и гниения бактерий в кровоток, что имеет следствием изменения водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия крови, развитие нарушений иммунореактивности (увеличение продукции «провоспалительных» цитокинов, дизрегуляция образования секреторных иммуноглобулинов, в частности sIgA, развитие функциональных расстройств иммунореактивности, в частности проявляющихся в снижении фагоцитарной активности клеток иммунной системы) [Romano K.A. et al., 2015].

Работы Г.Г. Родионова и соавт. (2017), а также А.А. Ветошкина и Г.Г. Родионова (2014) посвящены роли микробиоты при формировании различной патологии, что обусловлено широким внедрением инновационных молекулярно-генетических технологий секвенирования ДНК микроорганизмов, которые позволяют идентифицировать многочисленные виды не поддающихся культивированию бактерий [Ветошкин А.А., Родионов Г.Г., 2014].

Учитывая недостаточное количество работ, направленных на изучение комбинированного воздействия на организм пожарных во время пожаротушения стойких органических загрязнителей, входящих в состав токсичных продуктов горения, исследование, в котором изучены патогенетические механизмы формирования и прогрессии заболеваний печени у контингента лиц, страдающих ассоциированными с работой на пожарах профессиональными болезнями, безусловно, актуально.

Цель исследования – совершенствование патогенетически обоснованных подходов диагностики жировой дегенерации печени у пожарных, подвергшихся хроническому воздействию диоксиноподобных соединений, входящих в состав токсичных продуктов горения

Задачи исследования:

1. Провести оценку структуры заболеваемости, показателей инструментальных методов и лабораторных анализов у лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения и страдающих НАЖБП, а также другими заболеваниями.

2. Выполнить сравнительную характеристику результатов оценки показателей гематогаммы и биохимического статуса, результатов использования инструментальных методов обследования состояния печени, данных по определению состава микробиоты и показателей системы иммунитета у страдающих НАЖБП лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, и у лиц других профессиональных групп.

3. У лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, определить взаимосвязь концентрации диоксинов в липидах крови с состоянием пристеночной кишечной микробиоты.

4. Выявить особенности показателей клеточного и гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции у страдающих жировой дегенерацией печени лиц, которые подвергаются хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения либо являются представителями других профессий.

5. На основании полученных данных разработать прогностические алгоритмы формирования и клинического течения НАЖБП у пожарных, подвергшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения, и у лиц других профессий.

Научная новизна исследования. Впервые определен весовой вклад заболеваний печени в структуру заболеваемости лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Впервые уточнена этиопатогенетическая роль стойких органических загрязнителей, относимых к полихлорированным дибензо-диоксинам и полихлорированным дибензофуранам, в формировании НАЖБП у лиц, подвергающихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Выявлены особенности патогенеза неалкогольной жировой болезни печени у пожарных, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Проведена сравнительная характеристика результатов определения показателей гематогаммы и биохимического статуса крови, инструментальных методов обследования, показателей состава микробиоты и системы иммунитета у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, и лиц других профессиональных групп, страдающих НАЖБП. Выявлена взаимосвязь концентрации диоксинов липидов плазмы крови с составом микробиоты у подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения и страдающих НАЖБП лиц. Проведена сравнительная оценка микроэкологического статуса микробиоты у пожарных, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей, относимых к полихлорированным дибензо-диоксинам и полихлорированным дибензофуранам в составе токсичных продуктов горения, и у лиц других профессий, одновременно страдающих НАЖБП, с практически здоровыми лицами, подвергавшимся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей данного типа, и лицами других профессий.

Выявлены особенности расстройств клеточного и гуморального иммунитета и нарушения иммунорегуляции у сотрудников, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей, относимых к полихлорированным дибензо-диоксинам и полихлорированным

дибензофуранам, в составе токсичных продуктов горения и страдающих НАЖБП, а также определена взаимосвязь нарушений фенотипического статуса лимфоцитов, изменений уровня сывороточных иммуноглобулинов, расстройств цитокиновой регуляции с концентрацией диоксинов в липидах плазмы крови.

Теоретическая и практическая значимость работы. Раскрыты особенности механизмов формирования жировой дегенерации печени при воздействии стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Результаты исследования существенно дополняют представления о патогенезе НАЖБП. Определена роль изменений состава микробиоты кишечника в формировании НАЖБП у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения. Установленная взаимосвязь состава микробиоты и концентрации диоксинов в организме раскрывает особенности механизмов формирования НАЖБП у лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения.

В интересах практической медицины диагностические мероприятия, проводимые с учетом раскрытых в исследовании особенностей патогенеза НАЖБП при долговременном воздействии на человеческий организм содержащихся в токсичных продуктах горения экотоксикантов, помогут оптимизировать эффективность лечебного процесса, проводимого у лиц соответствующих профессиональных контингентов.

Методология и методы исследования предусматривали использование клинических, физиологических, инструментальных, антропометрических методик, а также физико-химических, биохимических и иммунологических технологий лабораторного анализа.

В исследование включено 246 пациентов мужчин, из них 121 человек – сотрудники ГПС ФПС МЧС России не менее 5 лет участвующие в пожаротушении и 125 человек – гражданские лица и сотрудники МВД, не подвергавшиеся влиянию токсических продуктов горения. Возраст лиц

обследуемого контингента составил $38,5 \pm 7,5$ лет. Сотрудники ГПС ФПС МЧС России и лица других профессий были разделены на страдающих НАЖБП и не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

К группе страдающих НАЖБП относились 63 сотрудника ГПС ФПС МЧС России и 65 лиц других профессий. Группу не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями ЖКТ (контроль) составили 58 сотрудников ГПС ФПС МЧС России и 60 лиц других профессий.

Кумулятивный эффект диоксинов у пожарных оценивали в зависимости от стажа работы. Для определения различий механизмов формирования НАЖБП, в зависимости от влияния экотоксикантов определяли взаимосвязь концентрации диоксинов в липидах крови с показателями биохимического, клинического анализов крови, параметрами иммунного статуса, составом кишечного микробиома, а также с выраженностью клинических проявлений НАЖБП у пожарных.

В работе применен единый методологический подход к выявлению различий в механизмах формирования НАЖБП у обследуемых.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пожарных, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения, формирование НАЖБП непосредственно не связано с изменениями метаболизма углеводов и липидов, а также с увеличением значения индекса массы тела, в отличие лиц контрольной группы.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени проявляется изменениями показателей иммунореактивности и иммунной регуляции у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных продуктов горения и не подвергавшихся хроническому воздействию данных токсикантов.

3. Тяжесть течения НАЖБП у лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсичных

продуктов горения, определяется концентрацией диоксинов в липидах крови и изменениями состава микробиоты кишечника.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов обеспечивается обоснованным дизайном исследования, корректностью подтверждающих основные выводы и научные положения методов, применявшихся для решения поставленных задач, большим объемом клинических данных, полученных с применением современных инструментальных средств, контролируемые условиями исследований, воспроизводимостью результатов, адекватными методами анализа и статистической обработки результатов. Исследования проводились в рамках выполнения темы НИР «Экспериментальное обоснование предельно допустимого уровня (ПДУ) загрязнения полихлорбифенилами (ПХБ) поверхностей технологического оборудования и строительных конструкций (шифр «ПХБ-ПДУоборудование»)». Основные теоретические положения и практические результаты работы докладывались на: Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения». (Санкт-Петербург, 2022); III Санкт-Петербургском междисциплинарном конгрессе с международным участием «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания» (ОДИКЗ-2025) (Санкт-Петербург, 2025 г.).

Внедрение результатов исследования. Данные, полученные в исследовании, используются в практической деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Полученные результаты выполненного исследования внедрены в научную работу и образовательную деятельность указанного учреждения (акт внедрения от 15.09.2025 г.).

Полученные результаты используются в научной и клинической деятельности Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-

Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» (акт внедрения от 31.10.2025 г.).

Личный вклад автора заключается в определении концептуального направления исследования, формировании его целей и задач, анализе литературы по теме диссертации. Автором определены критерии включения и исключения обследованных лиц из исследования и у каждого обследуемого получено информированное согласие на участие в исследовании. Автором проанализированы результаты клинических лабораторных и биохимических анализов с последующим формированием заключений по выполненным исследованиям. Статистическая обработка результатов, их анализ и обобщение проводились лично автором. Автором проводилось тестирование обследуемого контингента для оценки психологического статуса обследованных. Доля автора в разработке идеи и концепции исследования составила – 90 %, в сборе материала – 90 %, в обработке и анализе результатов – 100 %.

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Федерального бюджетного учреждения науки Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья (протокол заседания № 2021 / 28.2 от 03.02.2021 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в их числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях входящих в перечень ВАК и рецензируемых в базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований с обсуждением результатов, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 1 рисунком, список использованной научной литературы содержит 187 источников, в том числе 123 отечественных и 64 иностранных.

Глава 1. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДИФФУЗНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ДИОКСИНОВ И ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СТОЙКИХ ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Стойкие органические загрязнители: варианты негативного воздействия на организм объединяемых под термином «диоксины» полихлорированных дибензо-диоксинов и полихлорированных дибензофуранов

Стойкие органические загрязнители (СОЗ) обладают рядом выделяющих их из всех антропогенных экотоксикантов особенностей. Среди этих особенностей выделены: высокая токсичность, устойчивость к разложению, способность к аккумуляции в биологических объектах и системах, а также их способность переноситься в природе на большие расстояния посредством нахождения в атмосферного воздухе, воде и аккумуляции в биоценозах [The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, 2001].

Относящиеся к стойким органическим загрязнителям полихлорированные дибензо-диоксины (ПХДД) и полихлорированные дибензофураны (ПХДФ), отвечающие собирательному названию «диоксины», представлены 17 различными токсичными конгенерами, в состав которых входят 4-8 атомов хлора. Хлорированные ПХДД и ПХДФ с базовыми замещениями в положениях 2, 3, 7 и 8 обладают похожими физико-химическими свойствами, а так же проявляют сходную биологическую активность, включая токсичность при хронических вариантах воздействия на организм [Buck Louis G.M., 2014].

Полихлорированные бифенилы, диоксины и фураны являются широко распространенными токсичными веществами и облагают сходными свойствами. В народном хозяйстве полихлорированные бифенилы широко использовались для охлаждения и смазки электромеханических и

гидравлических устройств, так как являются диэлектриками. Высокая токсичность вызвала необходимость прекращения выпуска в промышленных масштабах этих органических соединений. Тем не менее, за время широкого использования полихлорированных бифенилов загрязнение окружающей среды стойкими органическими загрязнителями этого типа приобрело масштабный характер, и на сегодняшний день эта проблема далека от разрешения [Пырько Л.В., 2018].

Появление диоксинов в атмосферном воздухе связано с горением или пиролизом различных хлорорганических соединений, среди которых наиболее часто встречаются поливинилхлориды (ПВХ), полихлорированные бифенилы (ПХБ), хлорфенолы и другие химические соединения. Химические соединения, относящиеся к ПХБ, часто называют «диоксиноподобными» токсикантами, имея в виду способность подобных химических соединений существенно модифицировать пластический обмен. Большинство их негативных биологических эффектов, а также характер их воздействия на окружающую среду обычно рассматривают в контексте диоксиновой проблематики [Румак В.С. и др., 1997].

Высокая липотропность и медленный метаболизм ПХБ способствуют их кумуляции в биологических объектах. Именно со способностью к кумуляции связаны многочисленные нарушения, диагностируемые при хронических воздействиях ПХБ и классических диоксинов, – сердечно-сосудистые и иммунные расстройства, нарушения функций печени, а также наличие эмбриотоксического, канцерогенного эффектов у полихлорированных бифенилов и классических диоксинов [Neubert R. et al., 1993; Ревазова Ю.А., 2001]. Очевидно, что галогенпроизводные углеводороды – хлорпроизводные углеводороды жирного ряда, ПХБ и классические диоксины при их длительном воздействии на организм млекопитающих способны однотипно угнетать факторы и механизмы конституционного иммунитета, в частности уменьшать экспрессию иммунореактивными клетками рецепторов «провоспалительных» цитокинов

и снижать продукцию клетками интерферонов и интерлейкинов, снижать активность макрофагов и профессиональных антигенпрезентирующих клеток, что вызывает снижение резистентности организма к инфекциям [Myers M.I. et al., 1987; Козлов В.А. и др., 1991]. Подобные эффекты воздействия подобных ксенобиотиков однозначно свидетельствуют об иммунотоксичности этих химических соединений [Myers M.I. et al., 1987; Smialowicz R.J., 1994; Kerkvliet N.I., 2012; Румак В.С. и др., 2013, 2014; Козлов В.К., Петленко С.В., 2019].

Галогенпроизводные углеводороды способны также разрушать низкомолекулярные гормоны, витамины и активировать предшественники мутагенов, канцерогенов, нейро- и иммунотоксических веществ. Подобный механизм воздействия этих соединений на мишени свидетельствует о том, что мишенями для этих лигандов должны быть клетки с высокой метаболической и митотической активностью. Такими свойствами обладают гепатоциты и клетки центральных и периферических органов иммунной системы [Neubert R. et al., 1993].

Тот факт, что клетки иммунной системы являются мишенью для действия всех полигалогенированных углеводородов, включая представителей классического диоксина, общепризнан. Главной мишенью для этих соединений оказываются активированные В-лимфоциты [Birnbaum L.S., 1994; Smialowicz R.J. et al., 1994; Staples J.E. et al., 1998].

Диоксины в основном являются антропогенным источником экологической опасности, так как эти экотоксиканты образуются в процессе неконтролируемого сгорания, включая пожары и взрывы, и в результате функционирования металлургических производств и работы мусоросжигательных комплексов [Петров В.Г., Трубачев А.В., 2002; Мешков Н.А., Бухтияров И.В., Вальцева Е.А., 2020].

Важным негативным свойством диоксинов является их способность к аккумуляции в жировой ткани, сохраняясь там длительное время без изменений. При длительной экспозиции даже в фоновых концентрациях у

лиц, проживающих вблизи крупных промышленных центров, накопление диоксинов на протяжении года определяется у 1-2 % указанного населения [Viluksela M. et al., 1999; Лавренев А.Р. и др., 2020].

Один из самых токсичных и канцерогенных конгенов диоксинов представлен тетрахлордibenзо-пара-диоксином (2,3,7,8-ТХДД, группа 2В IARC) [Smialowicz R.J. et al., 1994; Staples J.E. et al., 1998] с химической формулой: $C_{12}H_4Cl_4O_2$. Физические свойства данного химического соединения: молекулярная масса – 321,97 а.е., температура плавления – 305°C, температура кипения – 421,2° С, температура разложения – 750° С и растворимость в воде – $1,93 \times 10^{-9}$ г. За счет увеличения количества атомов хлора в молекуле 2,3,7,8-ТХДД изменены её химические свойства, в частности у молекулы этого диоксина снижена водорастворимость и резко увеличена липофильность. Образование комплексов с гуминовыми и фульвокислотами обеспечивает повышенное накопление всех полихлорированных дibenзо-пара-диоксинов (ПХДД/Ф) в природных условиях [Харина Г.В., Анахов С.В., 2021]. Способность к высокой адгезии определяет особенности биоаккумуляции подобных диоксинов в природе, определяемые в основном свойствами их носителей – содержащих липиды молекулярных комплексов, которые находятся в почве, воде, атмосферном воздухе [Румак В.С., Умнова Н.В., 2020]. Основной путь контаминации человека подобными диоксинами в основном определяется пищевой цепью и в незначительной степени связан с употреблением питьевой воды [Румак В.С., Умнова Н.В., 2020].

Результаты экспериментальных исследований по оценке концентрации ПХДД/Ф в липидах крови и выяснения взаимоотношений этого показателя с уровнем смертности позволили определить летальную дозу 2,3,7,8-ТХДД, которая составляет у различных животных от 0,06 до 5 мг/кг.

Острое отравление диоксинами у млекопитающих протекает преимущественно с проявлениями их общетоксического действия. Характерные симптомы острого отравления – потеря аппетита, общая

слабость, астения, депрессия и снижение массы тела. Период времени до наступления летального исхода зависит от дозы вещества. Дозы меньше летальной вызывают нарушения регуляции различных систем и органов, клиническими признаками которых наиболее часто являются симптомокомплексы хлоракне и порфириновой болезни – порфирии. При введении 2,3,7,8-ТХДД в дозе 0,3 мкг/кг этот диоксин обеспечивает биологическую активность, проявляющуюся в эффекте раздражения кожи. Тяжелые отравления диоксином этого типа сопровождаются развитием болезни Перна [Ковалева В.Н., Чечетин Г.М., 2011].

2,3,7,8-ТХДД, попадая в организм человека или животных, накапливается в жировой ткани, очень медленно разлагается и выводится из организма. Для данного хлорсодержащего органического соединения характерен длительный период полувыведения, что позволяет ему задерживаться в организме человека в среднем на 8 лет [Харина Г.В., Анахов С.В., 2021]. Средняя однократная летальная доза (LD_{50}) этого диоксина для человека находится в пределах 50 мкг/кг, а минимальная летальная доза составляет 0,1 мкг/кг. Нормативные значения суточного поступления данного диоксина в пищевых продуктах в России составляет 10 пг/кг/сутки [Методические рекомендации, 2011]. ВОЗ определяет допустимые уровни в пределах 1-4 пг/кг веса/сутки [Cromar K, Lazrak N., 2023], а США – 0,7 пг/кг/сутки [U.S. EPA (Environmental Protection Agency), 2010].

Уровень токсического воздействия различных диоксинов, составляющих все 17 конгенов ПХДД/Ф, оценивают с помощью системы коэффициентов токсичности – диоксинового эквивалента (TEQ), позволяющего приводить данные по концентрации различных ПХДД/Ф к равнозначным показателям. За последние 40 лет в нормативных санитарных документах осуществлен ряд замен диоксиновых эквивалентов – от системы коэффициентов токсичности (TEF в национальных рекомендациях и I-TEQ в международных) до WHO разработанных ВОЗ в 2005 году.

Диоксины характеризуются высокой устойчивостью к влиянию агрессивной химической среды, как кислой, так и к щелочной. Для этих соединений характерна крайне низкая подверженность возможностям деструкции во внутренней среде биологических объектов, включая организмы млекопитающих [Пырерко Л.В., 2018]. Высокая температура распада, высокая устойчивость и низкая растворимость обеспечивают сохранность диоксинов в окружающей среде и почве на протяжении нескольких десятков лет. Стоит учитывать, что за счет нефтепродуктов, поступающих в почвы вместе со стойкими органическими загрязнителями, диоксины и диоксиноподобные соединения проникают в почву на глубину в несколько десятков метров, что обеспечивает им большую стабильность в условиях внешней среды и возможность транспорта за счет грунтовых вод [Башарин В.А. и др., 2022]. Транспорт диоксинов в биопродуктах по пищевой цепи зависит от типа почвы, ее микробиомного состава и характера движения грунтовых вод. Эти химические соединения обычно накапливаются в корнях растений. Наибольшая кумуляция происходит в клубне- и корнеплодах [Харина Г.В., Анахов С.В., 2021]. В тоже время наиболее вероятный путь загрязнения биофлоры осуществляется за счет осадков взвешенных аэрозолей атмосферного воздуха.

Для населения в целом наиболее важным источником поступления диоксинов оказывается пища животного происхождения. В своей публикации И.Я. Шахтамиров и В.Ю. Кравцов (2014) обосновали выраженные гипераккумуляторные свойства жирных пород рыб, животных – производителей молока (коров, коз, овец), а также домашней птицы в накоплении стойких органических загрязнителей, включая диоксины. Эта особенность объясняет повышение загрязнения сельскохозяйственной продукции, произрастающей и обитающей в районах с близким расположением полигонов хранения и уничтожения твердых бытовых отходов, мусоросжигательных комплексов, химических и металлургических производств [Шахтамиров И.Я. и др., 2014; Гладких В.Д., 2021]. Так, по

некоторым данным накопление диоксинов в куриных яйцах может достигать 0,3 ‰ от концентрации диоксинов в почве. Загрязнение диоксинами водоемов обуславливает их накопление в водных растениях и рыбе, особенно в рыбе жирных пород, что служит предиктором их поступления по пищевой цепи в организм человека. Устойчивость к термической обработке обуславливает их аккумуляцию в продуктах питания. Накопление диоксинов, осуществляется в основном жировой тканью, что определяет их последующее поступление и аккумуляцию главным образом печенью, кожей и органами кроветворения [Arsenescu V. et al., 2008; Hansen S. et al., 2014].

В связи широким распространением загрязнений антропогенных территорий диоксинами, разработка их нормативных значений содержания в почвах является крайне актуальной проблемой. Почвы с концентрацией диоксинов 1 мкг ТЕQ диоксинов на 1 кг почвы считаются непригодными для проживания человека. Для очистки почвы необходимо ее удалить на всю глубину загрязнения и далее законсервировать на длительное время. Учитывая уровень канцерогенного риска $1E-06$, норма содержания диоксинов в почве не превышает концентрации в 3,7 нг/кг для населения и от 17 до 37 нг/кг для персонала, работающего на этих территориях. По нормам неканцерогенного риска предельная концентрация диоксинов не должна превышать 72 нг/кг почвы в местах проживания населения [Hansen S. et al., 2014].

В ряде европейских стран, например в Германии, приняты существенные меры по защите населения от воздействия диоксинов. Так, при концентрации диоксинов более 40 пг/г введен запрет на производство зерновых, при концентрации более 100 пг/г необходимо провести замену почвы на общественных территориях, предназначенных для отдыха и занятием спортом, а при превышении 1000 пг/г на территориях жилых кварталов. Достижение концентрации диоксинов в почве составляющей 10 000 пг/г является критерием для удаления загрязненной почвы при любом

целевом её расположении [Зайцева И.А., 2022]. В зависимости от характера их использования разработаны нормы и для других видов территорий. В Италии нормативы загрязнения почвы диоксинами на территориях промышленных объектов не превышают 250 пг/г, на территориях сельскохозяйственных производств концентрация диоксинов в почве не должна превышать 10 пг/г [Харина Г.В., Анахов С.В., 2021]. Такие же нормативы приняты и в Нидерландах. В США предельные концентрации диоксинов в почвах устанавливаются на уровне 120-250 пг/г, эти нормы приняты в большинстве штатов США.

В Российской Федерации в отношении стойких органических загрязнителей не разработаны нормативы, определяющие уровни загрязнения и регламентирующие меры по деkontаминации почв и других объектов окружающей среды. В тоже время для населенных территорий имеется норматив в отношении содержания диоксина в атмосферном воздухе и в воде. Так, содержание диоксина в атмосферном воздухе не должно превышать 0,5 пг/м³, а в воде содержание диоксина должно быть ниже 1 пг/л (ГН 2.1.6.014-94; ГН 2.1.5.2280-07) [Маслова О.В., 2015].

Установлено, что диоксины поступают в организм человека преимущественно алиментарно по пищевой цепи, исключением являются случаи профессиональных и аварийных техногенных отравлений. Диоксины и диоксиноподобные вещества выводятся из организма человека через желудочно-кишечный тракт. У лактирующих млекопитающих и человека выведение диоксинов осуществляется и с молоком. Результаты ряда исследований свидетельствуют о снижении периода полувыведения диоксинов в два раза у лактирующих животных. Например, у овец концентрация диоксинов, передаваемая с молоком, в четыре раза выше, чем через плаценту. Более активное проникновение через плаценту характерно для низкохлорированных изомеров диоксинов [Кузьмина Н.С., Льюнг Т.М., Рубанович А.В., 2020]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о

более высоких концентрациях диоксинов в тканях плаценты по сравнению с кровью [Маслова О.В., 2015].

Наибольшая экологическая опасность диоксинов и диоксиноподобных соединений определяется тем, что ничтожные концентрации этих полихлорированных органических соединений могут оказывать неблагоприятное воздействие на окружающую среду и здоровье человека. Европейская комиссия в своей «Стратегии в отношении диоксинов, фуранов и полихлорированных бифенилов» [Verstraete F., 2002] руководствуется данными, представленными Научным комитетом по продовольствию (SCF), и устанавливает допустимую еженедельную концентрацию в размере 14 мкг токсического эквивалента (TEQ)/кг массы тела. Эта рекомендация основана на тщательной оценке всех имеющихся данных о различных токсических эффектах диоксинов и ПХБ. Воздействие диоксинов и диоксиноподобных органических соединений, которые являются полихлорированными бифенилами, на население в целом ассоциировано с приемом пищи. Следовательно, наиболее эффективным способом снижения влияния ПХБ на человека является снижение концентрации диоксинов и диоксиноподобных ПХБ в пищевых продуктах, поскольку на потребление пищевых продуктов приходится более 90 % общего негативного воздействия стойких органических загрязнителей на человека [Лавренов А.Р. и др., 2022].

Попадание стойких органических загрязнителей в организм человека через его пищевую цепочку последовательно определяется: загрязнением окружающей среды, далее кормов различных животных, а впоследствии употребляемых человеком продуктов питания, приготовленных из этих животных. В самых высоких концентрациях хлорсодержащие органические соединения содержатся в мясе, рыбе, яйцах и молочных продуктах. Однако на злаки, жиры и масла приходится значительная доля общего потребления диоксинов и ПХБ, поскольку эти продукты питания являются основными компонентами пищевого рациона человека. Снижение вероятности отравления людей диоксиноподобными химическими соединениями было

частично обусловлено мерами контроля за выбросами в окружающую среду, а также прекращением производства и использования с социальными целями диоксиноподобных ПХБ [Софронов Г.А., Александров М.В., 2021]. Ожидается, что в будущем негативное воздействие диоксинов и диоксиноподобных органических соединений как экотоксикантов будет продолжать снижаться при существующем и планируемом контроле состояния окружающей среды. Наибольшее воздействие диоксинов как экотоксикантов на человека, как правило, связано с их профессиональным воздействием или случайным загрязнением подобными стойкими органическими загрязнителями окружающей среды или используемых в пище масел [Румак В.С., Умнова Н.В., 2018; Гладких В.Д. и др., 2020].

Таким образом, снижение концентраций диоксинов и ПХД в окружающей среде будет способствовать уменьшению загрязнения кормов и пищевых продуктов этими органическими загрязнителями, что в результате уменьшит и их воздействие на человека.

Помимо приоритетного пути контаминации человека диоксинами по пищевой цепи, другие природные явления приобретают важное значение, способствующие их распространению. Так, например атмосфера по своему динамичному характеру, содержит относительно низкий процент ПХД, однако при этом является одним из наиболее часто встречающихся путей распространения ПХД через окружающую среду. Это происходит за счет сжигания, выброса летучих соединений, а также при их переносе с атмосферным воздухом в более отдаленные регионы и далее их осаждение сухим или влажным способом с осадками [Маркизова Н.Ф. и др., 2008; Деревщикова Д.М., Зайцев А.М., 2019; Гладких В.Д. и др., 2020].

За исключением высокоразвитых индустриальных районов, наземная среда вносит относительно небольшой вклад в общий объем ПХД. В воде ПХД могут адсорбироваться на отложениях и органическом веществе, что дополнительно способствует снижению скорости улетучивания этих стойких органических загрязнителей. Тем не менее, ПХД могут перемещаться из

придонных отложений непосредственно в воду путем десорбции, биотурбации, газовой конвекции и эрозии, а затем могут транспортироваться и обогащаться в поверхностном микрослое воды или переноситься в атмосферный воздух.

Низкая растворимость и высокая адсорбция ПХД на частицах почвы ограничивает их выщелачивание в почве [Румак В.С., Умнова Н.В., 2018]. Загрязненные озерные отложения могут выделять некоторое количество ПХД в пищевую цепь за счет водопользования и речных обитателей промысловых рыб. С другой стороны, осаждение может значительно снизить концентрацию ПХД в воде за счет связывания конгенов ПХД с бентосом и другими донными веществами. Более высокие скорости осаждения, сопровождающиеся захоронением наносов в эвтрофных озерах, были предложены в качестве одного из механизмов, ответственных за эту негативную взаимосвязь. Следовательно, липофильные ПХД, связанные с осаждающимся органическим веществом, могут не попадать обратно в воду, а накапливаться в осадке. С другой стороны, круговорот органического вещества в олиготрофных озерах заключается в том, что частицы возвращаются обратно в воду [Пырерко Л.В., 2008].

При выпасе животных на открытых местах после схода паводков, так называемых заливных лугах, при употреблении животными естественной травы в качестве пищи, в организме животных происходит биоаккумуляция стойких органических загрязнителей. Поэтому определение содержания ПХБ и диоксинов в мясе, молоке и жире животных из натуральных хозяйств являются хорошим биоиндикатором загрязнения окружающей среды стойкими органическими загрязнителями.

Токсичность пробы определяют с помощью системы, разработанной по рекомендации ВОЗ, основанной на нормализации показателей различных конгенов диоксинов и гомологичных соединений. В 2005 году коэффициенты токсичности были изменены и используются по настоящее время.

1.2 Токсичность для человека диоксинов и диоксиноподобных полихлорированных стойких органических соединений: особенности токсикокинетики и токсикодинамики при хронических интоксикациях

Термин «диоксины» обычно относится к полихлорированным дибензодиоксинам (ПХДД) и полихлорированным дибензофуранам (ПХДФ). Поскольку 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (ТХДД) обладает самым высоким токсическим потенциалом, токсические потенциалы других ПХДД и определяются по сравнению с этим химическим соединением. Воздействие диоксинов на человека может быть вызвано загрязнением окружающей среды – фоновым загрязнением, профессиональным или случайным загрязнением [Маслова О.В., 2015; Башарин В.А. и др., 2021].

Актуальны два основных пути попадания широкого круга стойких органических загрязнителей по химическому строению относящихся к полихлорированным бифенилам (ПХБ) в организм человека: первый путь – с пищей, и второй путь – через кожные покровы. Распределение ПХБ в организме осуществляется из крови в мышечную ткань и печень, а далее в жировую ткань, где может депонироваться на длительный срок, при этом период полувыведения ПХБ из организма человека достигает до 3 лет и более. Хронические воздействия подобных стойких органических загрязнителей наиболее опасны из-за способности ПХБ к биоаккумуляции, что может приводить к формированию ряда нозологических форм хлоракне, заболеваний печени, угнетению кроветворения, нарушению репродуктивных функций и другим заболеваниям [Куценко С.А., 2004; Крийт В.Е., Санников М.В., Сладкова Ю.Н., Пятибрат А.О., 2020].

Ключевое звено патогенеза отравления 2,3,7,8-ТХДД – классическим диоксином определяется связыванием данного соединения как лиганда со специфическим арил-гидрокарбоновым рецептором (AhR-рецептор), который локализован в цитоплазме клетки. AhR-рецептор является транскрипционным фактором, который участвует в ряде критических клеточных событий в ответ на ксенобиотики или эндогенные сигналы, при

этом модулируя экспрессию многих генов в различных тканях разных биологических видов [Harper P.A., Riddick D.S., Okey A.B., 2006]. За счет проникновения комплекса диоксина с белком AhR-рецептора в ядро и связывания там с определенными локусами ДНК запускается стимуляция генов, отвечающих за экспрессию участвующих в метаболизме многих ксенобиотиков микросомальных монооксигеназ, совокупность которых формирует ферментную систему цитохрома р450 [Черняк Ю.И., Портяная Н.И., Меринова А.П., 2002; Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н., Санников М.В., Пятибрат А.О., 2020].

Особенности патогенеза так называемой «диоксиновой болезни» определяются вовлечением в патологический процесс преимущественно органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прежде всего печени, а также кожных покровов и нервной системы [Румак В.С., Умнова Н.В., 2020]. Одним из клинических маркеров диоксиновой интоксикации является развитие симптомокомплекса хлоракне, в то же время нередко случаются интоксикации диоксинами в высоких концентрациях, при которых не происходит развитие хлоракне.

В организме человека диоксины частично метаболизируются с участием микросомального фермента и затем выводятся из организма, а не подвергнутая метаболизму часть накапливается в жировой ткани. Люди различаются по своей способности элиминировать 2,3,7,8-ТХДД, но эффективность этого процесса также зависит от дозы попавшего в организм диоксина. Так, скорость элиминации намного выше при более высоких уровнях диоксина в биосредах, чем при более низких. Микросомальный фермент печени P450 CYP1A1 при реализации своей активности по метаболизму ксенобиотиков способен окислять химические вещества со свойством липофильности, в частности диоксины. Данный фермент, который в организме играет важную роль в химических превращениях различных интоксикантов, включая диоксины, обладающих биологической активностью канцерогенов, кодируется геном CYP1A1 [Измайлова С.М. и др., 2012;

Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A., 2009]. Воздействие на организм диоксинов как канцерогенов обеспечивается взаимодействием этих химических соединений с локализованными в цитозоле уже вышеупомянутыми AhR-рецепторами. Данные арил-гидрокарбоновые рецепторы после связывания с диоксином как с лигандом (L) образуют молекулярную ассоциацию AhR/L. В составе корового цитоплазматического комплекса (КЦК) молекулярная ассоциация AhR со специфическим лигандом (L) транслоцируется в клеточное ядро. В ядре КЦК диссоциирует, и AhR/L образует транскрипционно-активный комплекс с Arnt (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) – AhR/L-Arnt, который способен с высоким сродством связываться со специфическими последовательностями (DRE – dioxin response elements) в регуляторной области генов-мишеней, инициируя их транскрипцию [Whitlock J.P., 1999]. В частности, по механизму описанного молекулярного взаимодействия диоксин увеличивает экспрессию гена CYP1A1 [Ma Q., 2001; Черняк Ю.И. и др., 2013].

Диоксины классифицируют в качестве известных канцерогенов применительно к людям, но эти химические соединения также способны у людей вызывать неонкогенные эффекты и быть причиной развития соматической патологии: атеросклероза, гипертонической болезни и диабета. Длительное воздействие диоксинов приводит к нарушению работы нервной, иммунной, репродуктивной и эндокринной систем. Кратковременное воздействие высоких концентраций ухудшает функцию печени и способно вызвать развитие хлоракне [Лавренов А.Р. и др., 2022].

Механизм патологического воздействия на клетки 2,3,7,8-ТХДД и родственных соединений осуществляется за счет их взаимодействия как специфических лигандов с AhR-рецепторами. В настоящее время этот связывающий диоксины белок чаще называют фактором транскрипции, который активируется соответствующими лигандами, например диоксинами, после осуществления специфического взаимодействия с ними. Это связывание приводит к множественным нарушениям в генной регуляции,

следствием чего являются: увеличение активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков, модуляция белков клеточного цикла и развитие других биологических внутриклеточных реакций. Неадекватная экспрессия гена, возникающая в результате высокоаффинного связывания и длительного пребывания на рецепторе соответствующего специфического лиганда, лежит в основе возможности высокой токсичности классического диоксина – 2,3,7,8-ТХДД. Не смотря на достаточную изученность нарушений молекулярных механизмов генетической регуляции, взаимосвязь между изменениями в регуляции различных генов после специфических взаимодействий диоксинов с соответствующими рецепторами до сих пор окончательно не выяснена [Софронов Г.А., Черный В.С., Александров А.М., 2012; Лавренов А.Р. и др., 2022].

Стало очевидным, что последовательность молекулярных событий от момента связывания диоксинов до транскрипции гена включает факт задействования других факторов транскрипции, шаперонов и регуляторных белков. Конечным результатом является ассоциация в ядре 2,3,7,8-ТХДД - АНР с ядерным транслокатором Ah-рецептора (ARNT) с последующим связыванием образовавшегося комплекса с чувствительными к диоксину регуляторными элементами (DREs) в энхансерных областях. После последующей активации промотора затем происходит синтез мРНК, что регулируется активностью соответствующих генов [Софронов Г.А. и др., 2016]. Следовательно, большинство молекулярных событий, связанных с транскрипцией гена P450 CYP1A1, можно считать выясненными. Для других генов молекулярные механизмы взаимодействия с арильными рецепторами до конца не раскрыты, вероятно, эти механизмы сходны, в настоящее время список регулируемых АНР, постоянно пополняется [Румак В. С. и др., 2013].

Исследования роли АНР в механизмах токсичности классического диоксина свидетельствуют, что белки, подобные АНР, были обнаружены во многих органах и тканях, что позволяет предположить, важную биологическую функцию, выполняемую этим рецептором. Результаты

секвенирования белка AHR показали, что данный белок относится к семейству белков, регулирующих гены, известные как PAS (PER-ARNT-SIM) [Chernyak Yu.I., Grassman J.A., 2020]. У млекопитающих это белки, выполняющие функцию регулирующих транскрипцию специфических генов: HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа) и ARNT выполняющий функцию ядерного транслокатора AHR. Гетеродимеризация с ядерным транслокатором ARNT, по-видимому, необходима для того, чтобы диоксин активировал AHR, индуцируя специфическое связывание с ДНК и последующую трансактивацию генома [Софронов Г.А. и др., 2019]. Однако установлено, что гетеродимеризация ARNT может также происходить с HIF-1 α и фактором-репрессором AHR (AHRR) [Лавренов А.Р. и др., 2022].

2,3,7,8-ТХДД (TCDD) взаимодействуя с белком AHR, вероятно, может конкурировать с возможностью связывания гипотетического нормального эндогенного лиганда AHR, который еще предстоит найти. Другие исследования показали, что уровни AHR, AHRRR, ARNT и HIF-1 α могут регулироваться типом клеток, определяться стадиями роста и дифференцировки клеток, а также быть связанными с возможностью их активации [Румак В.С., Умнова Н.В., 2020].

Роль AHR в детерминировании токсичности диоксинов подтверждается полиморфизмом AHR с различным сродством к TCDD у мышей, что коррелирует с переменной восприимчивостью к реализации токсических эффектов этого классического диоксина. Было показано, что представители 23 различных генотипов мышей, которые не обладали функционирующим геном AHR (так называемые А-нулевые мыши или мыши с нокаутом AHR), оказались чрезвычайно устойчивы к очень высоким дозам TCDD с различными токсическими конечными точками. Связывающая способность ряда химических органических соединений, являющихся полихлорированными дибензо-пара-диоксинами, в их взаимодействиях с AHR определяются соотношениями их структурной активности, и обычно

эти химические соединения проявляют связывающую способность к взаимодействиям с АНР аналогичную порядку ранжирования их активности по способности вызывать биохимические реакции [Лавренов А.Р. и др., 2022]. С точки зрения связывания с АНР некоторые лиганды могут быть конкурентами TCDD – химического соединения, которое как лиганд выполняет функцию индуцированного регулятора генов. Условное разрушение гена ARNT недавно показало, что ARNT (ядерный транслокатор АНР) необходим для АНР-стимулированной активации гена TCDD в печени. В тоже время могут присутствовать другие, пока не идентифицированные, лиганды АНР, или комплекс TCDD–АНР, участвующие в развитии клеточной дисфункции при инициированной диоксинами патологии печени [Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., 2014].

Несмотря на бытующее раннее предположение, что диоксины не подвергаются метаболизму, в настоящее время признано, что подобные полихлорированные химические соединения медленно превращаются в полярные метаболиты, которые выводятся в виде глюкуронидов. Вероятно, окислительный метаболизм не приводит к значительной биоактивации или образованию аддуктов ДНК, и ограниченные имеющиеся данные указывают на то, что метаболиты этого типа являются менее токсичными, чем исходные соединения. Основной путь выведения гидроксиметаболитов из организма представлен выведением метаболитов этого типа с желчью в виде их конъюгатов с глюкуроновой кислотой [Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А., 2017; Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., 2019]. Неметаболизируемые полихлорированные дибензо-диоксины и полихлорированные дибензофураны не обнаруживаются в желчи, но подобные (неметаболизируемые, то есть стойкие) органические экотоксиканты могут выводиться с калом и фекальным жиром путем прямой кишечной элиминации [Зайцева И.А., 2022]. Период полувыведения диоксинов у людей положительно коррелирует с процентным содержанием

жира в организме, что указывает на более медленное выведение этих экотоксикантов у лиц с ожирением.

В соответствии с этим имеются данные о снижении периода полувыведения диоксинов и диоксиноподобных органических соединений у пожилых людей, что свидетельствует о возрастном изменении способности подобных химических соединений аккумулироваться в жировой ткани, поскольку жировые запасы при перераспределении мобилизуются из подкожной жировой клетчатки в брюшную полость. Мобилизация жировых запасов во время лактации, связанная со снижением нагрузки на организм матери во время грудного вскармливания, способствует присутствию диоксинов в грудном молоке [Лавренов А.Р. и др., 2022]. Именно поэтому наиболее чувствительной группой населения к воздействию диоксинов как экотоксикантов оказались плоды и младенцы. В научной литературе отмечено большое количество неблагоприятных последствий способности диоксинов к аккумулированию в организме для здоровья этих групп населения, все эти факты позволяют относить диоксины к числу наиболее токсичных химических веществ, известных человеку.

1.3 Особенности воздействия ксенобиотиков на пристеночный микробиом кишечника, развитие токсических поражений печени при хронических воздействиях подобных ксенобиотиков на организм

Жировая дегенерация паренхимы печени, не связанная с хроническим употреблением алкоголя, а обусловленная фактом ожирения всего организма – как гепатобилиарное проявление метаболического синдрома или же обусловленная хроническим отравлением организма гепатотропными ядами, лежит в основе представлений о НАЖБП [Пронина Г.А., Бацков С.С., Пятибрат Е.Д., Гордиенко А.В., 2014]. Установлена тесная взаимосвязь НАЖБП с ожирением и инсулинорезистентностью – нечувствительностью клеток к регулируемому клеточный метаболизм воздействию инсулина с последующими нарушениями метаболизма жиров и углеводов, что

проявляется гиперлипидемией и гипергликемией [Ожирение / под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова, 2003; Метаболический синдром / под ред. В. Фонсеки, 2011; Ивашкин В.Т. и др., 2011, 2016; Козлов В.К., Стельмах В.В., 2018]. В настоящее время НАЖБП рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома.

На сегодняшний день НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени со стадиями жирового перерождения печеночной паренхимы, проявляющихся в клинических формах – стеатоз печени (неалкогольный стеатогепатоз, или простой стеатоз печени), неалкогольный стеатогепатит, неалкогольный цирроз печени. НАЖБП верифицируется у трети населения развитых стран. Почти у трети больных НАСГ существует высокий риск прогрессирования заболевания с развитием в течение 5–10 лет выраженного фиброза печеночной паренхимы до клинической формы цирроза печени [Komar A.A. et al., 2021].

Роль кишечных бактерий в патогенезе безалкогольной жировой болезни печени все чаще признается. Структура кишечных микробов представляет собой сложный бактериальный консорциум, включающий более 35 000 различных видов бактерий [Sekirov I.B. et al., 2010]. Этот консорциум преимущественно состоит из четырех типов: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria и Proteobacteria, при этом в микробиоте доминируют Firmicutes и Bacteroides, на долю которых приходится около 90% общего количества видов микроорганизмов [Mai V., Draganov P.V., 2009]. Недавно разработанные методы микробиологического профилирования начинают проливать свет на природу изменений микробиоты кишечника при развитии НАЖБП. Далее будут обобщены те изменения состава микробиоты кишечника, о которых ранее сообщалось [Mouzaki M. et al., 2013] и которые наблюдали на разных стадиях развития и прогрессирования у человека НАЖБП с акцентом в этом контексте на взаимосвязи как звеньев патогенеза между составом кишечных бактерий и измененной биохимией желчных кислот. В то время, как имеющиеся в

настоящее время исследования предоставили полезную информацию [Устинова М.Н., 2021], будущие широкомасштабные проспективные исследования, выполненные на контингенте тщательно фенотипированных субъектов с последовательно отобранными пробами на наличии в биожидкостях компонентов микробиоты, должны продемонстрировать причинную роль изменений микробиоты кишечника в этиопатогенезе НАЖБП.

НАЖБП является печеночной манифестацией метаболического синдрома. Для этой формы патологии печени характерно накопление жира в печеночной паренхиме в условиях отсутствия потребления алкоголя в значительных количествах, а также при отсутствии вирусной инфекции или других заболеваний печени [Макаров И.О. и др., 2012; Лазебник Л.Б. и др., 2021]. По характеру клинического течения НАЖБП варьирует от простого стеатоза (НАС) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – клинической формы с выраженным локальным воспалением и развитием фиброза в печеночной паренхиме. НАЖБП наиболее распространенное заболевание печени во всем мире и распространенность этой патологии печени со временем увеличивается. НАСГ, но не НАС, часто прогрессирует к опасным для жизни клиническим формам осложненной патологии печени, таким как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) [Синицына Т.А., 2013; Mosina L.M. et al., 2019].

Этиопатогенез НАЖБП является многофакторным, при его рассмотрении во внимание обычно принимаются разнообразные экологические, генетические и метаболические факторы, такие как ограниченная физическая активность, потребление высококалорийной пищи и несбалансированная диета (например, в пище содержится слишком много фруктозы и/или насыщенных жиров). Вместе с эпигенетическими факторами это способствует развитию инсулинорезистентности и накоплению жиров в тканях печени [Балукова Е.В., Успенский Ю.П., 2014].

В специальной литературе приводится аргументация и обобщены клинические наблюдения, объясняющие особенности клинического течения у этой категории пациентов (особенно у пожилых людей), принципиальным извращением системной регуляции гормонами и цитокинами интенсивности обмена веществ и клеточной энергопродукции. Не менее важна роль механизмов хронического подострого воспаления в подвергшейся жировой дегенерации ткани печени, а также участие системы моноклеарных фагоцитов печени в развитии/эскалации этого процесса и последующего фиброзирования печеночной паренхимы.

Сопутствующие воспалению факторы оксидативного стресса и механизм перекисного окисления липидов клеточных мембран имеют ведущее значение в инициации феноменов повреждения и массовой гибели гепатоцитов и других клеток печеночной паренхимы. Эти же факторы выступают в качестве патогенетических факторов прогрессирующей трансформации ткани печени [Буеверов А.О., Маевская М.В., 2003; Fuchs M., Sanyal A.J., 2009; Козлов В.К., Стельмах В.В., 2010, 2014, 2018; Ивашкин В.Т. и др. 2011; Стельмах В.В. и др., 2012]. Учитывая ту роль, которую печень играет в функционировании пищеварительной системы, в механизмах детоксикации организма, в функционировании системы кроветворения и иммунной системы, крайне важным представляется также оценка патогенетического значения эндо(ауто)токсикоза, а также и иммунных расстройств на разных фазах сопутствующего метаболическому синдрому процесса перерождения печени и иммунных нарушений на разных уровнях биологической организации от клетки до целого организма [Козлов В.К., Стельмах В.В., 2014, 2018]..

Первоначально предполагалось, что прогрессия к воспалению печеночной паренхимы при трансформации клинической формы НАС в клиническую форму НАСГ обеспечена прогрессирующей эндотоксемией в результате увеличения проницаемости кишечника. Впоследствии было обнаружено, что микробиота кишечника, несомненно, играет важную роль в

патогенезе НАЖБП [Ивашкин В.Т. и др., 2016]. Методы микробиологического профилирования, разработанные в последние несколько лет, позволили добиться больших успехов в понимании изменений микробиоты кишечника и роли кишечных бактерий в развитии и прогрессировании НАЖБП [Синицына Т.А., 2013]. В последнее время многие исследователи [Усманова У.И., Козимжонов А.А., Муйдинжонов Р.Б., 2019] особое внимание уделяют изменениям состава микробиоты кишечника человека на разных этапах прогрессии НАЖБП, а также используемым при анализе микробиоты методологии и технологиям микробиологического анализа, включая аспекты интерпретации полученных данных.

Существует только ограниченное количество исследований, в которых изучался состав микробиоты у пациентов с НАС или НАСГ, и полученные результаты этих исследований имеют крайне разнородный характер. Во-первых, недавно было показано с использованием метода количественной полимеразной цепной реакции (qPCR), позволяющего определять не только присутствие целевой нуклеотидной последовательности в исследуемом образце микроорганизма, но и измерять количество её копий, что у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами с НАС и здоровыми людьми происходит снижение количества микроорганизмов, принадлежащих к бактериям рода *Bacteroidetes*. Напротив, в исследованиях с использованием методов секвенирования было показано увеличение *Bacteroides* (одного из наиболее важных родов в типе *Bacteroidetes*), а также уменьшение количества соединительной ткани у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми субъектами [Mosina L. et al., 2014]. Более низкое представительство микроорганизмов ветви *Firmicutes* у пациентов с НАСГ было особо взаимосвязано с уменьшением численности микроорганизмов семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [Zhu L. et al., 2013]. Однако в другом исследовании было продемонстрировано увеличение представительства микроорганизмов семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae* у пациентов с

НАЖБП, хотя и без различия в составе микробиоты между клиническими формами НАС и НАСГ. В обоих исследованиях наблюдалось уменьшение числа микроорганизмов, относящихся к семейству Ruminococcaceae у пациентов с НАСГ [Ефремова Н.А., Никифорова А.О., Грешнякова В.А., 2023]. Очевидное отсутствие последовательных изменений состава микробиоты кишечника при НАСГ еще раз иллюстрируется двумя недавними исследованиями [Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Гончар Н.В., 2022], в которых показано либо избыточное представление рода *Escherichia* из семейства Enterobacteriaceae у субъектов с НАСГ, либо нет различий в численности *Escherichia coli* у пациентов с НАСГ по сравнению с лицами с клинической формой НАС. Несмотря на отсутствие последовательных изменений микробиоты, связанных с НАЖБП, вероятное размножение бактерий, продуцирующих этанол, может быть при НАСГ в основе возможности увеличения уровня циркулирующего этанола. Потенциальная роль продуцирующих этанол бактерий в патогенезе НАЖБП подтверждается фактом существующей выработки рядом бактерий эндогенного этанола, что способствует образованию незатерифицированных жирных кислот, появление которых имеет следствием развитие окислительного стресса [Чеснокова Л.В., Петрова Ю.А., 2014].

Известны следующие молекулярные факторы и ассоциированные с ними механизмы, с задействованием которых кишечные бактерии способны влиять на выраженность клинико-патогенетических синдромов неалкогольной жировой болезни печени: высокий уровень SCFAs – короткоцепочечных жирных кислот (обобщённое наименование ряда предельных одноосновных карбоновых кислот, играющих важную роль в здоровье кишечника и общих метаболических процессах), что, в частности, может служить источником энергии для клеток толстой кишки и помогает поддерживать целостность кишечного барьера; молекулярные структуры, связанные с патогенами (PAMPs); реактивные формы кислорода (ROS); свободные жирные кислоты (FFA /НЭЖК/), триглицериды (ТГ), липополисахариды (LPS), Toll-подобные

рецепторы, факторы избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO), трансформирующий фактор роста (TGF β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF α), полипотентные гемопоэтические стволовые клетки (HSCs), фагоцитарный фактор, липопротеины очень низкой плотности (VLDL), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) [Шиповская А.А., Дуданова О.П., Ларина Н.А., 2018].

Крупномасштабные клинические испытания, предназначенные для выявления изменений состава микробиоты у пациентов с НАС по сравнению с пациентами, страдающими НАСГ, необходимы для того, чтобы пролить больше света на природу изменений микробиоты кишечника, которые характерны для конкретных клинических форм НАЖБП. В этих исследованиях также следует обратить внимание на то, что большинство пациентов с НАЖБП страдают ожирением, поскольку само ожирение связано с изменениями состава микробиоты кишечника (изменения состава кишечной микробиоты будет описано в следующем разделе литературного обзора).

Будущие исследования в идеале должны включать пациентов, не страдающих НАЖБП, однако имеющих выраженное ожирение тела, для исключения влияния ожирения тела на патогенез НАЖБП. В тоже время, даже в небольших концентрациях бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, могут существенно влиять на метаболизм хозяина. Кроме того, без каких-либо фундаментальных прямых доказательств, полученных в результате фекальной трансплантации или исследований микробицидной активности антибиотиков, нельзя исключать, что описанные изменения в кишечной микробиоте являются следствием, а не причиной заболевания печени [Пирогова И.Ю., Неуймина Т.В., Яковлева С.В., 2019].

Удивительно мало доказательств существования эффекта влияния состояния микробиоты кишечника на процесс фиброзирования печени. Тем не менее, совсем недавно были опубликованы результаты элегантного исследования [Полунина Т.Е. , 2018; Akhmedov V.A., Gaus O.V., 2019], в

котором показано на модели с животными, что трансплантация кишечной микробиоты от мышей с жировым гепатозом, интактным мышам приводит к формированию у них жировой дегенерации печени без изменения рациона питания. Это в основном объясняется увеличением численности грамотрицательных протеобактерий, также наблюдалось заметное снижение *Bifidobacterium*. Данные ряда исследований свидетельствуют, что при циррозе происходят значительные изменения состава кишечной микробиоты.

Часто у пациентов с циррозом выявляется уменьшение родов *Bacteroides*, *Eubacterium* и *Alistipes*, тогда как роды *Clostridium* и *Prevotella* были увеличены по сравнению со здоровыми субъектами в группе контроля. Однако наиболее распространенные виды микроорганизмов у пациентов с циррозом принадлежали к родам *Streptococcus* и *Veillonella*. Примечательно, что эти роды содержат оральные виды, которые могут вторгаться в кишечник и вносить вклад в обеспечение мелких кишечных бактерий кислородом при нарушении кровоснабжения кишки, что часто происходит при НАСГ и циррозе. Кроме того, более низкое микробное разнообразие и уменьшенное количество видов, продуцирующих бутират, с противовоспалительными свойствами (*F. prausnitzii*, *Coprococcus*, *Lachnospiraceae* spp., *Ruminococcaceae* spp.) говорит о том, что у пациентов с циррозом присутствует менее «здоровая» по своему составу микробиота [Гимадиев Р.Р. и др., 2019].

У пациентов с циррозом как исходом НАСГ также было обнаружено снижение *Veillellaceae* и увеличение количества бактериоциевых и порфиромонадных семей бактериальных микроорганизмов по сравнению с пациентами с циррозом, развившимся в условиях отсутствия клинических признаков предшествующего его развитию НАСГ. В целом, похоже, что разные клинические стадии НАЖБП сопровождаются формированием различных композиций микробиоты, поэтому состояние микробиоты необходимо тщательно диагностировать [Лазебник Л.Б. и др., 2019; Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В., 2022].

Важно понимать, что взаимосвязь между желчными кислотами и микробиомом сложна, и что эта сложность добавляет несколько дополнительных уровней значимости к нашему пониманию метаболизма желчных кислот кишечными бактериями. Например, хотя метаболизм желчных кислот кишечными бактериями влияет на профиль желчных кислот, существует и двустороннее влияние желчных кислот на микробный профиль кишечника, поскольку некоторые бактерии лучше выживают в присутствии желчных кислот, чем другие.

Бактерии необходимы для осуществления деконъюгации, 7- α -дегидроксилирования и дегидрирования первичных желчных кислот. Кроме того, протекание конверсии первичных и вторичных желчных кислот полностью зависит от бактерий. Интересно, что мыши без микробов имеют повышенный синтез желчных кислот параллельно со снижением выделения фекальной желчной кислоты и расширением пула желчных кислот, представленного в циркуляции [Кузнецов Ю.Е., Лунегов А.М., Понамарёв В.С., Ромашова Е.Б., 2022]. Таким образом, по-видимому, существует связь между состоянием микробиоты кишечника, процессом образования желчных кислот в печени и процессом поглощения желчных кислот в конечном отрезке подвздошной кишки. В печени действие фактора FGF19 в конечном итоге приводит к уменьшению транскрипции гена *Cyp7A1*, который ограничивает скорость функционирования фермента, участвующего в синтезе желчных кислот [Шиповская А.А., Дуданова О.П., Ларина Н.А., 2017].

Недавние эксперименты [Ma J., Li M., Bao Y., Huang W., 2024]. иллюстрируют взаимозависимость состояния микробиоты кишечника и процесса синтеза желчных кислот печенью. Оказалось, что желчные кислоты – хенодезоксихолевая кислота (хенодезоксихолат /CDCA/) и холевая кислота (холат /CA/) действуют как агонисты FXR-рецептора (такие лиганды способны при взаимодействии с данным рецептором активировать внутриклеточные процессы, ассоциированные с активационным

рецепторным взаимодействием), тогда как тауро- α -мурихолевая кислота (ТаМСА) и тауро- β -мурихолевая кислота (Т β МСА) выступают как антагонисты FXR-рецептора (подобные лиганды способны при взаимодействии с данным рецептором блокировать последующие внутриклеточные процессы). У обычных мышей отношение Т β МСА/СА складывается больше в пользу СА, тем самым ограничивая синтез желчных кислот. Это имеет последствия для действия антибиотиков при проведении антимикробной терапии. Так, введение ампициллина мышам уменьшает уровень у животных фактора роста фибробластов Fgf15, тем самым увеличивая экспрессию Cyp7a1 и синтез первичных желчных кислот [Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., 2013]. Мията и др. [Miyata M., Takamatsu Y., Kuribayashi H., Yamazoe Y., 2009] объясняют уменьшенную экспрессию Fgf15 отсутствием вторичных желчных кислот у мышей, обработанных антибиотиками [Hartmann P., Hochrath K., Horvath A., et al., 2018]. Более вероятным объяснением полученных данных является то, что при использовании антибиотиков отношение Т β МСА / СА увеличивается. При этом наблюдается снижение экспрессии Fgf15 и усиление синтеза желчных кислот. Следует отметить, что у людей отсутствует образование ТаМСА и Т β МСА, и поэтому эффект антибиотиков на продукцию желчных кислот гепатоцитами у людей может быть не таким, как у мышей [Салль Т.С. и др., 2021].

Желчные кислоты оказывают прямое противомикробное действие и влияют на состав микробиоты. Лигирование желчных протоков у мышей индуцирует бактериальный рост, повреждение слизистой оболочки и процессы бактериальной транслокации [Гронская С.А., Русяева Н.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., 2024]. Отсутствие FXR-опосредованного образования бактериостатического агента ангогенина 1 может сыграть в этом роль, но должны быть выяснены детали этого биологического явления.

Пациенты с прогрессирующим циррозом имеют снижение содержания в фекалиях суммарного пула всех желчных кислот и преобладание в составе

желчи первичных желчных кислот. Также эти пациенты имеют более высокое изобилие *Enterobacteriaceae* и снижение *Clostridia*. Описанные выше изменения кишечной желчной кислоты могут способствовать изменениям в микробном составе кишечной микробиоты. Можно утверждать, что при циррозах с сокращенным пулом желчных кислот активация FXR-рецепторов в подвздошной кишке будет снижена. Это приводит к повышению активности апикального натрий-зависимого транспортера желчных солей в концевом отделе подвздошной кишки, при этом перелив желчных кислот от подвздошной кишки до слепой кишки уменьшается. Желчные кислоты в слепой кишке оказывают сильное влияние на 7- α -дегидроксилирующие *Clostridia*.

Таким образом, снижение концентрации желчи в толстой кишке снижает превращение первичных желчных кислот во вторичные желчные кислоты – дезоксихолевую кислоту (DCA) и литохолевую кислоту (LCA) [Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., 2019].

Напротив, диеты с высоким содержанием жиров (HFD), способные при их использовании индуцировать развитие НАЖБП, увеличивают в условиях эксперимента на мышах выраженность биохимических реакций превращения первичных желчных кислот во вторичные желчные кислоты. DCA обладает провоспалительными свойствами и способна при воздействии на клеточные ядра повреждать ДНК. Считается, что DCA способствует при воздействии на печеночные звездчатые клетки образованию «связанного со старением секреторного фенотипа» в популяции этих клеток печеночной паренхимы.

К числу молекулярных факторов, являющихся биопродуктами, которые секретируются фагоцитами и клетками эндотелия печеночной паренхимы, относятся «провоспалительный» цитокин IL-6 и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) – факторы, участвующие в патогенезе онкологической патологии и сопутствующего ожирению метаболического синдрома [Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Козлов В.К., Стельмах В.В., 2014, 2018; Симбирцев А.С., 2018]. Однако полученное в экспериментах на

мышцах ожирение само по себе, как правило, недостаточно для индукции гепатоцеллюлярного рака у мышей. В условиях эксперимента это было достижимо при комбинации диеты с высоким содержанием жиров, лекарственных средств лечения ожирения и применением канцерогена, что, безусловно, требовалось. Роль DCA в условиях этой экспериментальной модели была показана при введении ингибитора 7- α -дегидроксилирования, которое уменьшало концентрацию DCA в сыворотке и снижало риск развития гепатоцеллюлярного рака. Напротив, добавление DCA к использованию диеты с высоким содержанием жиров увеличило риск развития гепатоцеллюлярного рака, который, как известно, является последней стадией НАЖБП [Ковансков В.Е. и др., 2022].

Из этих исследований ясно, что желчные кислоты являются основными участниками взаимодействия микробиоты кишечника с хозяином. Желчные кислоты влияют на пути передачи сигналов, а не только на те, которые опосредованы FXR-рецепторами и FGF19, но также на сигнальные пути, регулируемые ксенобиотическим прегнановым рецептором (PXR), рецептором для витамина D (VDR), GGR-трансмембранным рецептором (TGR), M (мускариновым)-холинорецептором и конъюгированным рецептором желчных кислот [Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., 2018].

1.4 Оценка состава микробиоты и используемые современные технологии её анализа: значение для адекватной диагностики инициированной стойкими органическими загрязнителями жировой дегенерации печени

Чтобы интерпретировать релевантность опубликованных данных о микробиоте при НАЖБП, необходимо учитывать как характеристику заболевания, так и тип используемых микробных анализов – методологию их проведения и перечень использованных технологий оценки состава микробиоты. Важно отметить, что на состав кишечной микробиоты могут

влиять даже небольшие изменения экспериментальных методов на нескольких этапах от сбора проб до статистического анализа, что приводит к другому результату, по-видимому, идентичных исследований. Ниже будут рассмотрены наиболее важные технические и аналитические аспекты микробного профилирования, то есть факторы, которые могут влиять на результаты и/или привести к возможному смещению результатов оценки состава микробиоты [Корнеева О.Н., Драпкина О.М., 2016].

Очень важно, чтобы методы отбора проб и хранения не изменяли состав микробиоты сами по себе. Важное соображение в этом отношении относится к типу собранных проб, которые обычно представляют собой пробы кала или биопробы, полученные путем проведения эндоскопической биопсии. Образцы кала получают легко и неинвазивно. Однако показано, что микробиота слизистой оболочки толстой кишки значительно отличается от микробиоты стула, также и у пациентов с циррозом печени. Более того, в то время как состав микробиоты вдоль толстой кишки считался гомогенным только десятилетие назад, недавние высокопроизводительные микробиологические методы профилирования показали, что состав микробиоты слизистой оболочки кишки изменяется по длине кишечника [Айтбаев К.А. и др., 2022].

Немедленное замораживание образцов, содержащих представителей кишечной микробиоты, считается золотым стандартом для длительного хранения таких биопроб. Тем не менее, это логистическая задача поиска смысла в крупных когортных исследованиях, которые методически обычно опираются на получение фекальных мазков и их оценку. Маточные тампоны обычно хранят в течение короткого времени при комнатной температуре в определенных средах, в которых могут выживать обязательные анаэробы. В последнее время воздействие состава микроорганизмов различных полученных образцов в момент проведения их микробиологического анализа (например, лабораторный материал в виде фекальных аликвот и фекальных тампонов) и условий сохранения лабораторного материала до проведения их

анализа (-80, -20, +4 ° С в течение 1 недели и RT в течение 24 часов) на состав анализируемой фекальной микробиоты были исследованы у здоровых и больных людей [Теплюк Д.А и др., 2021].

Что касается разработки дизайна клинических исследований, то важны широкомасштабные четко определенные предполагаемые когорты пациентов, которые были тщательно фенотипированы. В этих исследованиях следует учитывать факторы, которые, как известно, влияют на состав микробиоты кишечника. В частности, диета и использование антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков должны быть хорошо документированы. Кроме того, недавно были показаны половые различия в составе микробиоты толстой кишки человека, и это следует учитывать при разработке адекватного дизайна клинических исследований, посвященных определению состава микробиоты при различных заболеваниях [Теплюк Д.А и др., 2021].

Кишка человека в основном содержит строго анаэробные виды микроорганизмов, которые трудно культивировать. Поэтому в последние десятилетия были внедрены несколько не зависящих от способов культивирования микробиоты методов биоанализа состава и сложности микробиоты кишечника [Гимадиев Р.Р. и др., 2019; Кривошеев А.Б. и др., 2020].

Таким образом, несмотря на наличие современных методологических проблем анализа микробиоты и того факта, что прогрессирование НАЖБП зависит от множественности значимых компонентов патогенеза этой патологии, вклад измененной микробиоты кишечника, весьма вероятно, представляет собой важный патогенетический фактор, который вносит существенный вклад в несколько аспектов клинического течения НАЖБП. Вклад этого патогенетического фактора следует рассматривать также в любых будущих научных исследованиях, посвященных изучению этиопатогенеза данного заболевания [Токтогулова Н.А., 2021; Передела А.С., Афанасьева Е.А., Соловьёва Н.В., 2021; Морозова О.А. и др., 2022].

1.5 Особенности патогенеза и клинического течения заболеваний, сопровождающихся жировой дегенерацией печени в зависимости от ведущего этиологического фактора. Патогенез и клинические формы диффузной патологии печени при воздействиях на организм гепатотоксикантов

Печень в организме млекопитающих обеспечивает основные детоксикационные функции. Повреждения печени часто вызываются различными химическими соединениями, входящими в состав лекарственных препаратов, бактериальных, растительных и животных токсинов, промышленных экотоксикантов и многих других химических веществ природного и промышленного происхождения. При этом эти повреждения могут имитировать заболевания, формирующиеся за счет эндогенной этиологии [Бацков С.С., 2004]. Множество функций печени не позволяют однозначно установить особенности этиологии и патогенеза формирующихся заболеваний по нескольким симптомам. Точный диагноз и подбор эффективной терапии при диффузной патологии печени возможны только при использовании для целей диагностики и оценки эффективности проводимого лечения комплекса различных лабораторных, инструментальных и клинических технологий и методов [Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р., 2016].

Наиболее эффективной стратегией диагностики и рабочим алгоритмом создания новых способов лечения заболеваний печени представляется необходимость выделения токсиканта и его верификация. Это связано, прежде всего, с тем, что различные токсиканты могут вызывать схожую симптоматику при диффузной патологии печени, но при этом уже сформировавшиеся заболевания могут быть чувствительными только к определенным методам этиопатогенетической терапии, что и обуславливает

достигаемую эффективность проводимого лечения и его влияние на исход имеющейся патологии печени.

Таким образом, для полноценной эффективной терапевтической тактики недостаточно только устранения влияния токсиканта при применении антидотов, а необходимо использовать принципы комплексного лечения и соответствующие лекарственные средства, направленные на все ведущие звенья патогенеза диффузной патологии печени, в совокупности с достижением обязательного гепатопротекторного эффекта проводимой терапии.

Важную роль в нейтрализации ксенобиотиков играют ферменты группы цитохрома P450. Каждый белок P450 кодируется уникальным геном CYP, и цитохром P450 представлен большим семейством из 56 разных гемсодержащих ферментов печени. Метаболизм лекарств или токсинов происходит в две фазы. Ферменты цитохрома P450 катализируют реакции первой фазы. В первой фазе биотрансформации токсикант становится полярным за счет окисления или гидроксилирования. Реакции второй фазы детоксикации включают различные реакции конъюгирования с участием в конъюгации глутатиона или аминокислот для облегчения выведения и блокирования токсического действия метаболизируемого ксенобиотика, а также реакции метилирования, сульфатирования, ацетилирования и глюкоронизации [Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А., 2017; Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., 2019]. Далее названные метаболиты токсикантов, увеличив после комплексообразования молекулярную массу, могут выводиться с желчью [Kern P.A. et al., 2002]. Лица, подвергающиеся воздействию ряда токсикантов длительного действия, страдающие СПИДом, недоедающие и голодающие, могут быть восприимчивы к повреждению печени из-за низких запасов глутатиона [Viluksela M. et al., 1999].

Практически все токсиканты, поступающие в организм, подвергаются детоксикации в печени. Но не все токсиканты вступают в реакции первой фазы детоксикации, некоторые сразу могут подвергаться детоксикации во

второй фазе [Werck-Reichhart D., Feyereisen R., 2000]. Большинство промежуточных продуктов, формирующихся в реакциях между первой и второй фазами детоксикации, являются переходными и высокореактивными метаболитами ксенобиотиков. Представленные реакции приводят к образованию промежуточных метаболитов, гепатотоксичность которых может намного превосходить токсичность исходных соединений, что приводит к токсическому поражению печени [Kern P.A. et al., 2002].

Некоторые гепатотоксиканты, встречающиеся в природе, являются продуктами растений (альбитоцин, циказин, пирролизидины, сафрол, дубильная кислота, индоспицин) или грибов (например, афлатоксин, фаллоидин, лютеоскирин), а также продуктами метаболизма прокариот, таких как коринебактерии, клостридии, стрептококки, стафилококки и некоторые эшерихии. Некоторые гепатотоксины могут быть представлены промышленными отходами или побочными продуктами производства. Клинические формы повреждение печени могут классифицироваться как острый или хронический гепатоз, гепатит и цирроз [Mrema E.J. et al., 2013].

Некоторые гепатотоксиканты нарушают секрецию желчи практически без явного повреждения печеночной паренхимы. Другие приводят к некрозу печеночной паренхимы с последующим развитием цирроза печени или карциномы печени. Некоторые токсиканты способны вызывать дегенерацию печеночной паренхимы или повреждение региональной сети кровеносных сосудов. Некоторые химические вещества способны вызывать весь спектр известных поражений печеночной паренхимы [Arsenescu V. et al., 2008].

Механизмы повреждения печени при воздействии на организм ксенобиотиков можно подразделить на химически индуцированный механизм и патофизиологический механизм. Химический механизм представлен образованием ковалентной связи токсиканта с белками гепатоцита, что приводит уменьшению образования АТФ и вследствие этого к деградации актина, что вызывает повреждение клеточных мембран. Второй механизм обусловлен воздействием токсикантов на транспортные белки в

мембранах желчевыводящих канальцев, что в итоге приводит к нарушению оттока желчи [Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А., Бельтюков П.П., 2020].

Повреждение ворсинок, нарушение транспортных функций ворсинчатых отростков и некоторых протеинов, таких как связывающий протеин IGFBP-3 способный нейтрализовывать инсулиноподобные факторы роста при их связывании и препятствовать экскреции билирубина, провоцируя тем самым формирование синдрома холестаза.

Ковалентная связь токсиканта с белками ферментной системы цитохрома P450 вызывает активацию клеточного иммунитета, приводящую к стимуляции многогранного иммунного ответа. Основным механизмом формирования иммунного ответа связан с активацией Т-лимфоцитов и системы цитокинов при взаимодействии токсикантов с белками ферментов цитохрома P450, в результате которого комплекс белка с ксенобиотиком приобретает свойства полноценного антигена. Имунокомпетентные клетки способны запускать апоптоз гепатоцитов. Активация апоптотического пути рецепторами фактора некроза опухоли-альфа ($\text{TNF}\alpha$) (Fas путь активации клеточного апоптоза) сопровождается запуском каскада межклеточных каспаз, что приводит к гибели клеток [Kerkvliet N.I., 2012]. Некоторые химические агенты подавляют функцию митохондрий, оказывая двойное действие как на выработку энергии бета-окисления, так и на ингибирование синтеза никотинамидадениндинуклеотида и флавинадениндинуклеотида, что приводит к снижению выработки АТФ [Le Roy T. et al., 2012]. Токсичные метаболиты, выделяемые с желчью, могут вызывать повреждение эпителия желчных протоков.

К наиболее часто встречающимся токсическим химическим соединениям, вызывающим повреждения печени, относят антибиотики, средства для химиотерапии, термически обработанные растительные масла, афлатоксин, четыреххлористый углерод, различные полихлорированные углеводороды и ряд других химических соединений. Большинство гепатотоксичных химических соединений повреждают клетки печени

главным образом путем индукции перекисного окисления липидов и образования активных промежуточных продуктов окисления в клетках паренхимы печени [Акалаев Р.Н. и др., 2020].

Токсиканты, или их метаболиты, вызывают воспроизводимую прямую токсичность для печени, либо снижают защитные механизмы организма. Побочные эффекты возникают у большинства людей, которые их употребляют, в зависимости от дозы, например, тетрахлорметана [Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И., 2007].

Существенное негативное влияние на печень оказывает этиловый спирт – этанол. Острая интоксикация развивается при попадании внутрь чрезмерного количества этанола. Метаболизм этанола происходит в основном за счет реакций окисления этилового спирта в печени. Основной путь метаболизма этанола и других не электролитов представлен ферментом алкогольдегидрогеназой, которая окисляет этиловый спирт с образованием токсичного промежуточного продукта – уксусного альдегида в реакции дегидрогенирования [Uemura H. et al., 2009]. Далее альдегиддегидрогеназа, окисляя уксусный альдегид, превращает его в ацетат при помощи той же реакции дегидрогенирования. Другой альтернативный путь метаболизма этанола представлен микросомальной системой окисления этанола (MEOS). Этот путь протекает в гладком эндоплазматическом ретикулуме посредством его окисления до уксусного альдегида. Длительное употребление алкоголя в больших количествах вызывает увеличение активности микросомальной системы окисления этанола (MEOS) [Конопля Н.А. и др., 2019]. MEOS представляет собой альтернативный путь метаболизма этанола, что обеспечивается функционированием цитохромоксидазы P450 2E1 (CYP 2E1) – фермента участвующего в окислении этанола до уксусного альдегида. Оба пути осуществления метаболизма этанола, преимущественно MEOS, способствуют при функционировании образованию нестабильных кислородных радикалов (АФК /ROS/), которые являются компонентами патогенеза оксидативного стресса [Kern P.A. et al., 2002].

Защита организма от свободных радикалов, включая АФК, обеспечивается антиоксидантной системой и выведением образовавшихся продуктов. В тоже время при длительном употреблении этанола в больших количествах не только увеличивается образование свободных радикалов, но и угнетается антиоксидантная система. Истощение антиоксидантной системы приводит к ее дисбалансу с активными формами кислорода, так называемому окислительному стрессу, приводящему к повреждению мембранных органелл и клеточной стенки гепатоцитов [Стельмах В.В. и др., 2012; Козлов В.К., Стельмах В.В., 2018; Romano K.A. et al., 2015; Лазебник Л.Б. и др., 2019]. При хроническом течении окислительного стресса происходит некротическое повреждение гепатоцитов по механизму свободнорадикального некробиоза с последующим фиброзированием печеночной паренхимы [Козлов В.К., Стельмах В.В., 2014]. Помимо прямого воздействия на клетки печени, окислительный стресс запускает аутоиммунные реакции, таким образом, увеличивая при этом, повреждение гепатоцитов. Клинически гепатотоксичность, вызванная алкоголем, проявляется повышением активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП и билирубина, а также снижением концентрации общего белка, неэтерифицированных жирных кислот, альбуминов и общего холестерина [Конопля Н.А. и др., 2019].

Токсичные метаболиты, выделяемые с желчью, могут вызвать повреждение эпителия желчных протоков. Большинство гепатотоксичных химических веществ повреждают клетки печени главным образом путем индукции перекисного окисления липидов и образования активных промежуточных продуктов окисления в печени [Заусалина А.И., Акифьева Н.М., Бурнасова А.О., 2021]. К косвенным или непредсказуемым специфическим реакциям токсикантов относится иммуноопосредованная токсичность, которая не зависит от концентрации иммунотоксиканта. Иммунотоксикант или один из его метаболитов способны действовать на распознающие элементы иммунной системы как гаптены, и таким образом

вызывать гиперчувствительность иммунной природы [Chernyak Yu.I., Grassman J.A., 2014].

Микробиота кишечника человека представляет собой динамичную экосистему, образованную пулом из 400-1000 адгезивных и неадгезивных видов бактерий, представленными в основном семействами Firmicutes и Bacteroidaceae. Для пристеночной микробиоты кишечника характерно большое количество разнообразных функций, включающих защитные, иммунопротективные, ферментативные, циркадные и другие реакции. Такое сложное симбиотическое взаимодействие компонентов микробиоты, обуславливающее её разнообразные позитивные для организма функции, является результатом реализации её метаболической активности, обусловленной генетическим разнообразием формирующих состав микробиоты микроорганизмов [Mouzaki M. et al., 2013]. На протяжении десятилетий было известно, что микроорганизмы желудочно-кишечного тракта участвуют в биотрансформации ксенобиотиков. Еще R.R. Scheline (1973) предположил, что потенциал микробиоты желудочно-кишечного тракта по выраженности способности ферментов микроорганизмов осуществлять метаболизм чужеродных соединений, в котором эти микроорганизмы могут участвовать *in vivo*, так же велик, как и у печени [Scheline R.R., 1973].

Желудочно-кишечный тракт является основным путем, по которому ксенобиотики попадают в организм человека. На скорость и степень бактериального метаболизма влияет количество ксенобиотиков, достигающих дистального отдела кишечника, где концентрация бактерий максимальна. Химические вещества из окружающей среды могут плохо всасываться после приема внутрь, а затем перистальтикой переноситься в дистальный отдел тонкой кишки и слепую кишку [Гриневич В.Б. и др., 2016].

Большинство ксенобиотиков неполярны и поэтому всасываются в желудочно-кишечном тракте и транспортируются портальной кровью в печень с целью их последующей детоксикации. Печень обычно окисляет

ксенобиотики и вырабатывает конъюгаты образовавшихся метаболитов с глюкуроновой кислотой, сульфатами или глутатионом. В большинстве случаев реакции конъюгации облегчают выведение, и конъюгаты выводятся с мочой. В тоже время у конъюгатов глюкуроновой кислоты с высокой молекулярной массой имеется свойство выведения и с желчью [Хамроев Х.Н., 2022].

Среди органических загрязнителей наибольшее распространение получили полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), образование которых в основном происходит при пожарах, а также за счёт неполного сгорания углеводородного топлива и токсичных продуктов горения на полигонах твердых бытовых отходов (ТБО) и при бытовом сжигании мусора на приусадебных участках. Степень токсичности ПАУ определяется их структурой, многие из этих органических соединений обладают генотоксическими свойствами, а некоторые даже свойствами активных канцерогенов. Высокие концентрации ПАУ повышают риск формирования онкологических заболеваний легких и мочевого пузыря. Микроорганизмы, присутствующие в толстой кишке человека, могут биоактивировать ПАУ, превращая их в молекулы эстрогенов [Abu-Shanab A., Quigley E.M., 2010]. Кроме того, было показано, что микробиота кишечника человека может регенерировать относящийся к ПАУ бензо(а)пирен во время реализации технологических процессов, которые потенциально имеют токсикологическое значение [Renwick, A.G., Drasar, B.S., 1976].

Нитрованные ПАУ, или так называемые Нитро-ПАУ, образуются в результате реакции нитрования полициклических ароматических углеводородов. В основном люди подвергаются воздействию нитрозамещённых производных полициклических ароматических углеводородов, так называемых нитропахов, которые в больших количествах содержатся в пылевых частицах городского атмосферного воздуха за счет неполного сгорания углеводородного топлива. По спектру воздействий на организм нитропахи относят к мутагенам, генотоксикантам и канцерогенам.

Как правило, они интенсивно метаболизируются человеческим организмом при значительном участии микробиоты желудочно-кишечного тракта [Uemura H. et al., 2009; Холов А.К. и др., 2020].

Полихлорбифенилы (полихлордифенилы /ПХД/) образуют группу из 209 высоко стойких химических веществ. Исходы воздействия ПХД на организм млекопитающих обычно проявляются в повышении риска развития рака молочных желез, в нарушении репродуктивных функций, в изменениях нервной регуляции [Park H.-Y. et al., 2010; Buck Louis G. M., 2014; Hansen, S. et al, 2014], а также нарушениями в функционировании иммунной системы и нарушениями обмена веществ [Kim, K.-S. et al., 2014].

Производство, переработка и распространение ПХД были запрещены в большинстве промышленно развитых стран с конца 1980-х годов, но эти химические соединения все еще попадают в окружающую среду из-за ненадлежащих методов их утилизации или утечек в электрических сетях [Chernaya Yu.I., Grossman J.A., 2020].

Воздействие ПХД на человека происходит в основном при употреблении загрязненной пищи, но также при их вдыхании и всасывании через кожу. Первым этапом метаболизма ПХД является активация этих химических соединений путем их окисления, катализируемого печеночными ферментами цитохрома P450, что приводит к образованию промежуточного продукта метаболизма, относящегося к оксиду аренов [Viluksela M. et al., 1999]. Сообщалось о двух других метаболических путях у млекопитающих: гидроксилировании с образованием бифенилов и метаболизме ПХД по пути меркаптуровой кислоты, в результате которого образуются метаболиты ПХД-метилсульфон (MeSO_2 -ПХД) [Letcher R.J., Klasson-Wehler E., Bergman A., 2000]. Основным метаболическим путем является гидроксилирование, за которым обычно следует выведение образованного метаболита. Тем не менее, значительные количества метаболитов MeSO_2 -ПХД накапливаются в тканях: промежуточный продукт оксида аренов конъюгируется с глутатионом, конъюгат глутатиона расщепляется с образованием ПХД–

цистеин, который может быть дополнительно расщеплен бактериальным ферментом C–S-лиазой, что приводит к образованию тиола ПХД. Этот тиол может быть метилирован до метилсульфида ПХД (MeS-ПХД) в желудочно-кишечном тракте, абсорбироваться и затем окисляться до соответствующего MeSO₂-ПХД в печени [Мельдеханов Т.Т. и др., 2019].

Особенностями стойких органических загрязнителей являются: устойчивость к влиянию физических, химических факторов окружающей среды и к биологической деградации, что приводит к их кумуляции в природе и длительному персистированию в пищевых цепях. Состав, вариативность и ферментативные свойства пристеночного микробиома кишечника определяются влиянием различных факторов окружающей среды, включающих особенности жизнедеятельности, пищевые предпочтения и применение антибиотиков. При этом некоторые химические вещества окружающей среды подавляют рост бактерий в желудочно-кишечном тракте или же вызывают их дисбиоз [Мирзакаримова Д.Б., Абдукодиров Ш.Т., 2022].

Это особенно важно, поскольку некоторые ксенобиотики могут влиять на физиологию микробиоты желудочно-кишечного тракта, не вызывая дисбиоз. Такие взаимодействия могут повлиять на метаболизм ксенобиотиков, вызвать токсичность промежуточных продуктов их метаболизма, опосредованного функционирующим в этом качестве микробиомом [Robles-Alonso V., Guarner F., 2014]. Воздействие стойких органических загрязнителей, включая диоксины, на пристеночный микробиом кишечника происходит в основном за счет употребления загрязненных продуктов питания и обычно связано с повышенным риском развития клинических вариантов метаболического синдрома [Сычева Л.П., Журков В.С., Рахманин Ю.А., 2013; Nieuwdorp M. et al., 2014]. Результаты, полученные в экспериментах на животных, свидетельствуют о существенном увеличении соотношения Firmicutes и Bacteroides. При воздействии токсиканта на организм также наблюдались увеличение экспрессии гена

CYP1a1 и повышение уровня маркеров воспаления кишечника. Полученные данные подтверждают воздействие диоксинов и диоксиноподобных веществ на желудочно-кишечный тракт и усиление при этом процессов воспаления в кишечнике, что имеет следствием нарушение состава кишечной микробиоты и активирование образования метаболитов, характерных для метаболического синдрома [Пронина Г.А., Бацков С.С., Пятибрат Е.Д., 2013; Tang W.H. et al., 2013].

Влияние стойких органических загрязнителей на микробиом человека происходит за счет активации арил-гидрокарбоновых рецепторов (AhR) специфичных к полихлорированным ароматическим углеводородам. После осуществления взаимодействия с данными рецепторами реализуются токсические эффекты стойких органических загрязнителей (например, классического диоксина – TCDD) на компоненты микробиома организма [Бацков С.С., Родионов Г.Г., Муллина Е.В., 2014; Wiest R., Lawson M., Geuking M., 2014].

Стойкие органические загрязнители (представленные, например диоксинами и диоксиноподобными химическими соединениями) накапливаются в жировой ткани и оказывают токсическую нагрузку на организм. Подобные ксенобиотики выводятся из организма с помощью биохимических механизмов, таких как работа ферментативного комплекса цитохрома P450 [Гаура В.Ю. и др., 2021]. Совокупность суперсемейства микросомальных ферментов цитохрома P450 играет решающую роль в реакциях окисления и дегидрогенирования ксенобиотиков (включая лекарственные препараты и стойкие органические загрязнители, например диоксины, которые имеют широкое распространение в населенных пунктах и на производстве) [Илюшина Н.А., 2022]. Насыщение кислородом является первым шагом в их превращении в полярные метаболиты, которые могут выводиться из организма. Микросомальные ферменты печени, формирующие суперсемейство цитохрома P450 и участвующие в биотрансформации ксенобиотиков, принадлежат к трем основным

семействам ферментов цитохрома P450: CYP1, CYP2 и CYP3. Фермент P450 1A1 (кодируется геном CYP1A1) насыщает кислородом липофильные химические вещества, такие как диоксины [Romano K.A. et al., 2015]. Индукция фермента P450 1A1 является результатом повышенной транскрипции гена CYP1A1 [Fujii-Kuriyama Y., Mimura J., 2005]. Наиболее мощными индукторами экспрессии CYP1A1 являются индоло(2,3-b)карбазол (полициклический ароматический углеводород /ПАУ/) и 2,3,7,8-TCDD [Fujii-Kuriyama Y., Mimura J., 2005]. Известно, что CYP1A1 детоксифицирует канцерогены, такие как ПАУ и родственные соединения, но также могут биоактивировать их в реакционноспособные токсичные метаболиты [Walisser J.A. et al., 2005]. Однако было установлено, что метаболизм ПХДД, ПХДФП и ПХББ представляет собой детоксикацию перед биоактивацией их метаболитов [Hu K., Bunce N.J., 1999]. На протяжении многих лет проводимые научные исследования давали понимание молекулярных механизмов индукции CYP1A1, особенно транскрипции через действие арил-гидрокарбонового рецептора (AhR) [Walisser J.A. et al., 2005]. AhR – это цитозольный рецептор, который связывается с различными загрязнителями окружающей среды, включая диоксины, и опосредует их канцерогенное действие [Walisser J.A. et al., 2005]. Это активируемый лигандом ядерный фактор транскрипции, который опосредует клеточный ответ с точки зрения регуляции экспрессии большого числа генов. AhR-рецептор усиливает регуляцию ряда ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, таких как цитохром P450 1A1 (CYP1A1), P450 1A2 (CYP1A2) и P450 1B1 (CYP1B1), а также ферментов фазы II, глутатион S-трансферазы A1 (GST-A1) и UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT1-06) [Черняк Ю.И., Шелепчиков А.А., Грассман Д.А., 2007]. Известно, что CYP1A1 является наиболее сильно индуцируемым геном запуска системы микросомальных ферментов P450 после активации AhR [Barouki R., Coumoul X., Fernandez-Salguero P., 2007]. После воздействия TCDD AhR связывается с лигандом, затем транслоцируется в ядро, где образует

активный гетеродимер с ядерным транслокатором ароматических углеводородов (ARNT).

Этот гетеродимер AhR/ARNT связывается со специфическим чувствительным к ксенобиотикам элементом (XRE), расположенным выше по течению в промоторной области гена-мишени, что приводит к повышенной экспрессии гена (37-39). В исследовании, в котором изучалось воздействие ПАУ и диоксинов на 1152 гена у работников предприятий по сжиганию отходов, профессионально подвергавшихся воздействию диоксинов, сообщалось об усилении регуляции пяти генов, участвующих в противодействии факторам окислительного стресса ферментов, включая ген GSTA1 [Холов А.К. и др., 2011]. Активированный AhR также взаимодействует с другими сигнальными белками, участвующими в регуляции клеточного цикла и апоптоза. При реализации такого взаимодействия могут изменяться функции клеток, такие как их рост и дифференцировка. Диоксины могут запускать клеточные реакции активации, индуцированные запуском других сигнальных путей активации клеток [Kim K.-S. et al., 2014]. Хотя передача сигналов AhR является первым этапом реализации токсичности диоксинов, при воздействии диоксинов на организм могут быть запущены различные биохимические и иммунные реакции. В частности, удалось выяснить основной механизм запуска глубокой иммуносупрессивной активности TCDD, который оказался опосредованным активацией AHR. В последнее время проводимые научные исследования [Kerkvliet N.I., 2012] были сосредоточены на выяснении роли Т-клеток с фенотипом CD3+CD4+ – Т-хелперов как мишеней TCDD, и впервые был описан механизм индукции этим классическим диоксином AHR-зависимых Т-клеток супрессоров – Treg-клеток. Вероятно, может существовать и AhR-независимый путь реализации иммунотоксичности, вызываемой диоксином [Schnabl B., Brenner D.A., 2014].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и организация исследования: объем исследования, характеристика обследованных контингентов

Диссертационное исследование выполнено в дизайне ретроспективно-проспективного сравнительного клинического исследования. В исследование включено 246 пациентов мужчин, из них 121 человек – сотрудники ГПС ФПС МЧС России и 125 человек – гражданские лица и сотрудники МВД (далее – лица других профессий). Возраст лиц обследуемого контингента варьировал от 31 до 46 лет (средний возраст обследуемого контингента составил $38,5 \pm 7,5$ лет). Все обследуемые сотрудники ГПС ФПС МЧС России имели стаж работ по пожаротушению не менее 5 лет. Среди обследуемых других профессий лица, подвергавшихся влиянию токсических продуктов горения, отсутствовали. Сотрудники ГПС ФПС МЧС России и лица других профессий были разделены на страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (группа 1 – 128 человек) и не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (группа 2 – 118 человек).

Таблица 1 – Распределение обследованных лиц по группам и подгруппам, n – число обследованных

Показатель	Страдающие НАЖБП (группа 1), n=128		Не страдающие заболеваниями ЖКТ (группа 2) n=118	
	Подгруппа обследованных		Подгруппа обследованных	
	Пожарные 1	Контроль 1	Пожарные 2	Контроль 2
Количество обследованных лиц	63	65	58	60

В группе страдающих НАЖБП оказалось 63 сотрудника ГПС ФПС МЧС России (подгруппа – пожарные 1) и 65 лиц других профессий

(подгруппа – контроль 1). В группе не страдающих НАЖБП и другими заболеваниями ЖКТ оказалось 58 сотрудников ГПС ФПС МЧС России (подгруппа – пожарные 2) и 60 лиц других профессий (подгруппа – контроль 2).

Перед включением в исследование проводили опрос по специализированным вопросам, что позволило исключить случаи злоупотребления алкоголем с употреблением более 20 г алкоголя в сутки. В исследование также не включались пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и с инсулинозависимым сахарным диабетом 2-го типа. Критериями исключения также являлось наличие онкологических заболеваний и грубой соматической патологии.

Таблица 2 – Направления выполненного исследования и его объем

Основные направления исследования	Кол-во комплексно обследованных	Кол-во методик	Кратность обследований одного лица	Кол-во выполненных исследований
Инструментальные методы	146	5	1	730
Анализ показателей лабораторных исследований	146	6	1	1168
Исследование иммунного статуса	146	6	1	1168
Оценка состава микробиоты	146	5	1	730
Итого	146	22	1	3796

Включенные в исследование клинические подгруппы обследованных лиц характеризовались по результатам клинических и антропометрических инструментальных методик, а также дополнительных клинико-лабораторных технологий и методов анализа. Содержание основных направлений выполненного исследования и его объем представлены в таблице 2.

Комплексное обследование 146 лиц включало более 3700 показателей с использованием 22 методов обследования.

2.2 Характеристика инструментальных и клинико-лабораторных методов используемых в исследовании

Комплексный характер исследования предусматривал использование клинических, физиологических, физико-химических, биохимических и иммунологических методов лабораторной диагностики. Направления выполненного исследования и использованные методики представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные направления и методики исследования

Направления исследования	Методики и изучаемые показатели
Инструментальные методы	Оценка избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения по абдоминально-висцеральному типу (ОТВ), эластография и динамическая ультразвуковая холецистография печени
Анализ показателей лабораторных данных	Определение концентрации в крови содержащихся в продуктах горения экотоксикантов, клинический анализ крови (гематограмма периферической крови), биохимический анализ периферической крови
Исследование параметров иммунного статуса	Анализ клеточного иммунитета, гуморального иммунитета, врождённого иммунитета, определение активности фагоцитоза, определение концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в крови – цитокинового профиля.
Оценка состава микробиоты	Исследование состава нормальной и условно-патогенной пристеночной кишечной микрофлоры методом газовой хроматографии –масс-спектрометрии микробных маркеров (по Г.А. Осипову, А.М. Деминой, 1996)

Непоследственные методы и критерии оценки полученных результатов, при обследовании, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные использованные методы исследования и оценочные критерии

Методы исследования, использованные при обследовании лиц	Методики и изучаемые показатели
1	2
Методики клинико-инструментального обследования	Антропометрические методы оценки общей и абдоминальной степени ожирения: индекс массы тела (ИМТ), отношение длины окружности талии к длине окружности бедер (ОТБ). Ультразвуковая эластометрия ткани печени. Динамическая ультразвуковая холецистография.
Определение содержащихся в продуктах горения токсичных экотоксикантов в крови	Содержание стойких органических загрязнителей: диоксинов и полихлорированных бифенилов в крови
Биохимический анализ крови	Биохимические показатели: содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), незэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы, инсулина, активность ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансфераз, щелочной фосфотазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в венозной крови. Вычисление индекса инсулинорезистентности (ИИР /IR/ НОМА), коэффициента атерогенности (КА).
Оценка показателей клинического анализа крови	Гематологические показатели венозной крови: число эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула; уровень гемоглобина (Hb), СОЭ

Методы исследования, использованные при обследовании лиц	Методики и изучаемые показатели
Исследование параметров иммунного статуса: клеточное и гуморальное звено иммунитета, профиль цитокиновой иммунорегуляции	Показатели клеточного иммунитета (число и доля CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+лимфоцитов в венозной крови, иммунорегуляторный индекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+/ИРИ/, цитотоксическая активность NK-клеток, критерии фагоцитарной активности: фагоцитарный показатель /ФП/, фагоцитарный индекс /ФИ/, показатель завершенности фагоцитоза /ПЗФ/); показатели гуморального иммунитета (число и доля CD3–CD19+, CD3–CD20+ лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов IgA-, IgM-, IgG-классов, секреторного иммуноглобулина А /sIgA/, циркулирующих иммунных комплексов /ЦИК/ разного размера, С3а компонента комплемента в венозной крови); показатели профиля цитокиновой регуляции (содержание цитокинов в венозной крови): интерлейкинов (IL-1в, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (TNF α), интерферона альфа (IFN α), интерферона гамма (IFN γ).
Оценка микробиологического состава микробиоты	Состав нормальной и условно-патогенной пристеночной кишечной микрофлоры определялся методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии соответствующих микробных маркеров

2.3 Технологии клинико-инструментальных и методы клинических лабораторных исследований

2.3.1 Ультразвуковая эластография печени

Эластография печени – вид ультразвукового исследования с определением показателей эластичности и жесткости тканей печени. Эта аппаратная технология является современным методом исследования, который позволяет провести диагностическое сканирование органа предельно точно и максимально информативно, оценивая упругость печеночной паренхимы. При этом жесткость и эластичность ткани печени имеют свойство изменяться при наличии различных заболеваний, сопровождаемых изменениями печеночной паренхимы, и при одряхлении организма (например, при старении).

Ультразвуковую эластографию печени проводили, используя аппарат *FibroScan* (Echosens, France) с датчиком типа М, который предназначен для выполнения эластографии печени у взрослых лиц. Процедуру обследования печени методом эластографии проводили по стандартной методике: пациенту, находящемуся в положении лежа на спине, при этом выполнялась серия измерений в различных участках тела обследуемого, соответствующих VII – IX межреберьям от правой задней подмышечной до среднеключичной линии. Количество успешных измерений составляло не менее 10. Медианное значение измерений характеризовало эластический модуль печени, результат которого выражался в килопаскалях (кПа). При оценке результатов проведения эластографии печени использовали также показатель интерквартильного размаха (IQR) характеризующий однородность получаемых данных и являющийся интервалом с центром в точке медианы, в который укладываются результаты 50 % измерений эластичности. При этом однородным результат измерения оказывается в том случае, если значения IQR составляют четверть значений медианы.

Диагностическая доступность метода определялась на основании отношения числа больных, у которых удалось провести исследование с выполнением 22 измерений и долей успешных измерений 30 % (и более), к общему числу обследованных лиц.

2.3.2 Динамическая ультразвуковая холецистография

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости помимо эластографии печени осуществляли также динамическую ультразвуковую холецистографию (ДУХГ), с использованием которой определяли коэффициент тонуса желчевыводящей системы печени, отражающий отношение длительности фазы наполнения к длительности фазы сокращения желчного пузыря. На основании полученных данных также может быть рассчитан объём выделенной желчи, максимальная степень сокращения желчного пузыря, объём остаточной желчи и другие параметры функционирования желчного пузыря.

2.3.3 Определение уровня в крови диоксинов и диоксиноподобных стойких органических соединений

Концентрацию органических химических соединений, относимых к стойким органическим загрязнителям, – диоксинов и полихлорированных бифенилов оценивали методом хроматомасс спектрометрии с помощью хромато-масс-спектрометра высокого разрешения *Finnigan MAT 95 XP – Hewlett-Packard HP 6890 Plus* (фракцию ПХДД/ПХДФ и планарных ПХБ разделяли в колонке фирмы *Phenomenex Zebron – ZB-5*, используя смесь 5 % – фенила с 95 % диметил-полисилоксаном).

2.3.4 Биохимические методы лабораторного анализа

Для оценки состояния углеводного обмена определяли с помощью биохимического анализатора *Konelab 30i* (Finland) уровень в крови глюкозы натощак (норма 3,3 – 5,8 ммоль / л) и инсулина (норма 2,0 – 25,0 μ IU / ml) с

использованием стандартных наборов фирмы *DRG Elisa* (Germany). Индекс инсулинорезистентности (ИИР /НОМА-IR/) определяли расчетным методом по формуле, предложенной D.R. Matthews et al. (1985):

ИИР/НОМА-IR/ = уровень в крови глюкозы (ммоль / л) $\times$ инсулин (мкЕд / мл) / 22,5; где ИИР/НОМА-IR/ — индекс инсулинорезистентности НОМА.

Нарушения липидного спектра в сыворотке крови определяли по концентрации незатерифицированных (свободных) жирных кислот, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Активность ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови определяли с помощью автоматического биохимического анализатора «Cobas Integra 400 Plus» с использованием реактивов компании «Roche» (Germany), в соответствии с рекомендациями стандартизации IFFC представленными в национальном руководстве по клинической лабораторной диагностике [Долгов В.В., 2012].

Повышение активности АлАТ и АсАТ является критерием выраженности синдрома цитолиза гепатоцитов. Уровни ЩФ и ГГТП повышаются при закупорке желчного протока. При развитии патологии печени повышение уровня в сыворотке крови ЩФ и ГГТП совместно с ростом концентрации в сыворотке крови уровня конъюгированного билирубина и желчных кислот свидетельствуют о прогрессировании синдрома холестаза [Кишкун А.А., 2009]. Активность «гепатоспецифических» внутриклеточных ферментов – АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП характеризует функциональное состояние печени. Увеличение активности перечисленных ферментов имеет место при любых токсических воздействиях на печень, при которых фиксируются эти биохимические признаки наличия клинико-патогенетических синдромов развития патологии печени.

У пациентов с различными формами неалкогольной жировой болезни печени дополнительно определяли: индекс массы тела (ИМТ), количество жировой ткани по отношению длины окружности талии к длине окружности бедер (ОТБ), индекс инсулинорезистентности (Ir-НОМА), уровни холестерина разного типа, активность «гепатоспецифических» внутриклеточных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП) для выявления антропометрических и лабораторных параметров, оказывающих влияние на эффективность ультразвуковой эластографии печени, а также подсчитывать корреляционные коэффициенты с показателями плотности печени, ориентируясь на данные ультразвуковой эластографии.

2.3.5 Определение показателей клинического анализа крови

Клинический анализ крови, включающий оценку содержания гемоглобина, количества клеток (эритроцитов, лейкоцитов) с помощью автоматического гематологического анализатора «Beckman Coulter LH-500, LH-750» с использованием реактивов компании «Beckman Coulter» (USA). Аппаратное клиническое исследование крови дополнялось мануальными методиками с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ.

2.3.6 Методы лабораторного анализа иммунного статуса

При оценке параметров иммунного статуса у обследованных лиц, включая подверженных продуктам горения пожарных, определяли стандартизированные параметры в периферической крови методом проточной цитофлюорометрии с многоцветным анализом и использованием безотмывочной технологии на цитометре Cytomics FC-500 (Navios, Beckman-Coulter, USA) [Петров Р.В. и др., 1992; Москалев А.В. и др., 2013; Козлов В.К., Кашуро В.А., Петленко С.В., 2019].

Фагоцитарную активность полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов периферической крови обследованных лиц оценивали по способности клеток к поглощению и перевариванию стандартной культуры

дрожжевых клеток. До проведения анализа в полученную венозную кровь обследуемого лица добавляли антикоагулянт (гепарин, ЭДТА), а затем в соотношении 2:1 смешивали с суспензией стандартной культуры дрожжевых клеток содержащей 2×10^9 клеток дрожжей (обычно 100 мкл крови смешивали с 50 мкл культуры дрожжей). После чего полученную смесь инкубировали при $t=37^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Из данного биологического материала готовили тонкие мазки на предметных стеклах, затем мазки сушили, фиксировали 95,5 % этанолом и окрашивали по Романовскому. Учет результатов проводили при световой микроскопии мазков путем подсчета 100 клеток нейтрофильного (или моноцитарного) ряда. Данная методика позволяет получить три объективных показателя, характеризующих фагоцитоз: фагоцитарный индекс (ФИ) – количество фагоцитирующих клеток из 100 просчитанных в мазке (относительное содержание фагоцитирующих клеток), фагоцитарный показатель (ФП) – среднее число фагоцитированных микроорганизмов, находящихся в фагоците через 30 минут (производят математическое деление общего числа поглощенных фагоцитами микроорганизмов на фагоцитарный индекс); показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) – усредненный показатель отношения числа подвергшихся фагоцитозу, но неизмененных микроорганизмов к числу дезинтегрированных после фагоцитоза микроорганизмов [Козлов В.К., Петленко С.В., 2019].

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G и sIgA в сыворотке крови определяли методом кинетической турбидиметрии на автоматическом анализаторе Unicel DXC 600 (Beckman-Coulter, USA).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определяли на микропланшетном спектрофотометре в двухволновом режиме [Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / под ред. В.В.Меньшикова, 1999].

Цитокины сыворотки крови оценивали с помощью твердофазного (сэндвич, ELISA) иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом фотометру для микропланшетов ELx800 (*Bio Tek, USA*).

2.3.7 Исследование микробных маркеров пристеночной микробиоты кишечника в крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии

Для оценки состояния пристеночной микробиоты кишечника выполняли исследование микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС). ГХ-МС-метод основан на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов) непосредственно в клиническом материале. Данный метод предоставляет возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров, что позволяет оценить вклад от каждого из сотен видов микроорганизмов, обитающих в различных органах системы организма, включая пристеночную кишечную микробиоту [Осипов Г.А., Демина А.М., 1996].

Для проведения анализа ГХ-МС-методом цельную венозную кровь с гепарином или ЭДТА в количестве 40 мкл пипеткой переносили в виал (емкостью 1,5 мл с завинчивающейся крышкой с тефлонированной прокладкой), подсушивали (при снятой крышке) в термостате при 80°C с добавлением 40 мкл метанола для ускорения сушки биопробы. К загустевшей биопробе приливали 400 мкл 1М соляной кислоты в метаноле, плотно завинчивали крышкой и подвергали кислому метанолизу при 80°C в течение 1 часа. К охлажденной реакционной среде добавляли 300 нг стандарта (дейтерометилловый эфир тридекановой кислоты), растворенного в гексане. Затем проводили экстракцию двумя порциями по 200 мкл гексана, встряхивая смесь на вортексе и позволяя ей отстояться в течение 5 мин при комнатной температуре. Объединенный экстракт переносили в чистый виал, высушивали 5-7 мин при 80°C и сухой остаток обрабатывали 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида, в течение 15 мин при 80°C при

закрытой крышке. К реакционной смеси добавляли 80 мкл гексана и в таком виде обработанная проба пригодна для анализа в течение недели, если она герметично закрыта и не происходит ее испарения [Родионов Г.Г. и др., 2017].

Для проведения анализа смесь эфиров в количестве 2 мкл вводили в инжектор газового хроматографа Agilent 7890 с масс-селективным детектором Agilent 5975C (*Agilent Technologies, USA*) посредством использования автоматической системы ввода проб – автосэмплера, которая обеспечивает воспроизводимость времени удерживания хроматографических пиков и повышает точность автоматической обработки данных. Хроматографическое разделение проб осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms (*Agilent Technologies, USA*) длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм, газ-носитель – гелий. При проведении ГХ-МС использовали программный режим анализа проб, скорость нагрева термостата колонки 7°C/мин в диапазоне 135 - 320°C. Выдержка при начальной температуре 1,5 мин. Температура испарителя – 250°C, интерфейса – 250 - 300°C [Ветошкин А.А., Родионов Г.Г., 2014].

2.4 Методы статистического анализа полученных данных

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных ЭВМ («EXCEL», «STATISTICA-6», «SPSS 11.5»).

Отдельные группы полученных данных предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала – Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна-Уитни.

Выбор методов статистического анализа проводился с учетом конкретных решаемых задач. Для математико-статистической обработки исходных данных, полученных в процессе исследования, использовался следующий комплекс статистических процедур:

- для оценки вида распределения рассчитывались коэффициенты

асимметрии и эксцесса в стандартизованном виде; если они были по абсолютной величине больше 2, в этом случае распределение оценивалось как нормальное и далее использовали параметрические методы оценки полученных данных, в другом случае применяли непараметрические методы их оценки;

- расчет параметров вариации признаков (среднее арифметическое значение ($\bar{x}$), стандартное отклонение (S_x), средняя квадратическая ошибка среднего значения (m_x), 95 % - доверительный интервал истинного значения);

- оценка значимости различий показателей в анализируемых выборках (по t-критерию Стьюдента);

- расчет коэффициента корреляции показателей в анализируемых группах с оценкой его значимости, точности и надежности.

В общем виде процедура обработки данных с помощью пакета прикладных программ выглядит следующим образом. На подготовительном этапе математико-статистического анализа осуществляется проверка всех используемых показателей психологического обследования; вычисляются одномерные статистические показатели: $\bar{x}$, S_x , m_x , коэффициенты асимметрии и эксцесса, позволяющие сделать верное заключение о характере распределения в изучаемых выборках; оцениваются и проверяются различия по средним в анализируемых выборках. В дальнейшем исследовалась статистическая структура данных, для чего применялся множественный корреляционный анализ.

При использовании методов многомерного статистического анализа обрабатывался и учитывался весь объем информации, содержащийся в результатах инструментального, лабораторного и клинического обследования. Учет соотношения используемых при этом характеристик, а не только их абсолютных значений позволяет увеличить обоснованность критериев.

Глава 3. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЛИЯНИЯ СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПРОДУКТАХ ГОРЕНИЯ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА РЕЗИДЕНТНУЮ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА, СИСТЕМУ ИММУНИТЕТА, МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ И ЛИПИДОВ ПРИ РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

3.1 Структура заболеваемости, особенности показателей инструментальных методов и лабораторных анализов у лиц с НАЖБП, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

Сравнительная характеристика структуры заболеваемости неинфекционными болезнями пожарных, полученная в результате углубленного медицинского обследования пожарных в 1 поликлинике МСЧ МВД по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, представлена в таблице 5.

Результаты, полученные при углубленном медицинском обследовании пожарных в 1 поликлинике МСЧ МВД по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, свидетельствуют, что у 76 % обследованных лиц были выявлены хронические заболевания. Оказалось, что в структуре заболеваемости у пожарных преобладают болезни органов пищеварения, которые выявлены у 40,1 % обследованных лиц, доля болезней костно-мышечной системы составила 18,3 %, органов дыхания – 11,9 %, заболеваний эндокринной системы – 10,2 %, болезней системы кровообращения – 5 %, болезней нервной системы – 4,5 %, заболеваний органов чувств – 3,8 %, мочеполовых болезней – 1,9 %, других заболеваний – 4,3 %.

Таблица 5 – Характеристика структуры заболеваемости неинфекционной патологией у пожарных (в средних значениях нозологических форм по заболеваниям органов систем в Северо-западном федеральном округе /СЗФО/), % от общего количества заболеваний

Нозологические формы болезней	Пожарные, %	Среднее значение по популяции населения СЗФО, %
Заболевания органов пищеварения	40,1	20,5
Заболевания органов дыхания	11,9	18,3
Заболевания костно-мышечной системы	18,3	15,4
Заболевания эндокринной системы	10,2	12,5
Заболевания системы кровообращения	5,0	11,6
Заболевания нервной системы	4,5	8,9
Заболевания мочеполовой системы	1,9	3,6
Заболевания органов чувств	3,8	4,2
Другие заболевания	4,3	5,0

Сравнительная характеристика структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта у пожарных, полученная в результате углубленного медицинского обследования пожарных в 1 поликлинике МСЧ МВД по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, представлена в таблице 6.

Из данных, представленных в таблице 6, видно, что среди нозологических форм болезней органов пищеварения наиболее часто встречались: хронические гастриты и гастродуодениты – у 29,9 % обследованных лиц, хронический панкреатит – у 21,6 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 19,5 %, неалкогольный стеатогепатоз (жировой гепатоз /ЖГ/) – у 16,8 %, язвенная болезнь – у 5 %, хронический гепатит любой этиологии – 1,6 %.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика структуры заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пожарных и населения (в средних значениях выявленных нозологических форм заболеваний ЖКТ в Северо-западном федеральном округе /СЗФО/), % от общего количества заболевших

Нозологическая форма заболеваний ЖКТ	Пожарные, %	Среднее значение по популяции населения СЗФО, %
ГЭРБ	19,5	12
Язвенная болезнь	5	8
Гастриты и гастродуодениты	29,9	31
Неалкогольный стеатогепатоз (жировой гепатоз)	16,8	12
Хронический гепатит	1,6	3,4
Хронический панкреатит	21,6	18,2

Далее у лиц, относящихся к подгруппам обследованного контингента, изучали частоту встречаемости (табл. 7) двух клинических форм жировой болезни печени – неалкогольного стеатогепатоза (НАС) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с помощью использования в процессе обследования инструментальных методов – антропометрических методов оценки выраженности ожирения.

Таблица 7 – Клинические формы НАЖБП у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, абс (n)/%

Клиническая форма НАЖБП	Подгруппа обследованных лиц	
	Пожарные 1, n= 63	Контроль 1, n= 65
Неалкогольный стеатогепатоз	51/81	57/87
Неалкогольный стеатогепатит	14/19	8/13

Из данных, представленных в таблице 7, видно, что в подгруппах обследованных лиц были выявлены только две клинические формы жировой болезни печени: у пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в

81 % случаев диагностировали НАС, а НАСГ диагностировали в 19 % случаев. У обследованных лиц, входящих в контрольную подгруппу (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), НАС, а также НАСГ диагностировали соответственно в 87 % и 13 % случаев.

Далее с использованием инструментальных методов у лиц, страдающих НАЖБП в двух клинических формах, оценивали антропометрические критерии выраженности ожирения, состояние печеночной паренхимы по данным эластографии и состояние желчевыводящей системы печени по данным динамической ультразвуковой холецистографии. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели инструментальных методов у лиц, страдающих двумя клиническими формами НАЖБП, в подгруппах сравнения, $M \pm m$

Показатель	Подгруппы обследованных лиц	
	Пожарные 1, n= 63	Контроль 1, n= 65
Неалкогольный стеатогепатоз (НАС)		
Эластография, кПа	$8,2 \pm 0,2^*$	$7,1 \pm 0,2$
ИМТ, кг / м ²	$25,4 \pm 0,5^*$	$36,7 \pm 0,6$
Коэффициент тонуса желчевыводящей системы печени, рассчитанный по данным ДУХГ	$1,41 \pm 0,02$	$1,79 \pm 0,03$
ОТБ	$0,9 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,2$
Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)		
Эластография, кПа	$9,8 \pm 0,4^*$	$9,2 \pm 0,5$
ИМТ, кг / м ²	$22,3 \pm 0,5^*$	$35,9 \pm 0,3$
Коэффициент тонуса	$1,23 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,03$
ОТБ	$0,8 \pm 0,1^*$	$1,1 \pm 0,1$

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,05$.

Анализ данных, полученных с помощью эластографии печени, методов морфометрии выраженности ожирения и динамической ультразвуковой холецистографии (табл. 8), свидетельствует о наличии первичного

поражения печеночной паренхимы в обеих подгруппах с НАЖБП в форме жировой трансформации ткани печени, при этом эластичность печеночной паренхимы в подгруппе лиц, отнесенных к контролю (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), была достоверно выше, чем у подгруппы пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1), что констатирует у пожарных большую степень поражения печеночной паренхимы при её тканевой трансформации путем фиброзирования. Очевидно, что это свидетельствует о трансформации стеатогепатоза в стеатогепатит при НАЖБП. При НАСГ у лиц, отнесенных к обеим подгруппам обследованных, при их обследовании с использованием технологии эластометрии печени было выявлено умеренное поражение печени в виде фиброзирования печеночной паренхимы, однако в подгруппе обследованных пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) подобные морфологические изменения по данным эластометрии печени были достоверно более выражены.

Обращают на себя внимание более низкие значения индекса массы тела (ИМТ) и отношения длины окружности талии к длине окружности бедер (ОТБ) у пожарных с обеими формами НАЖБП по сравнению с контрольной подгруппой ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей степени ассоциированного с метаболическим синдромом ожирения у отнесенных к контрольной подгруппе лиц.

Результаты, полученные при динамической ультразвуковой холецистографии, свидетельствуют, что у пожарных с НАЖБП определяется существенное отклонение ряда значений. По данным динамической ультразвуковой холангиографии (по значениям коэффициента тонуса желчевыводящих путей) выявлены нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. При этом у обследованных лиц, являющихся пожарными, диагностировано преобладание гипомоторной дисфункции желчевыделительной системы в сочетании со сладж-синдромом (по критерию уменьшения коэффициента тонуса желчевыделительной системы

на 13,4-21,3 %), что является признаком высокой предрасположенности страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) к развитию холецистолитиаза. Выявленные особенности могут объясняться нарушением состава желчи в сочетании с ее физико-химической нестабильностью из-за поражения печени у страдающих НАЖБП пожарных.

3.2 Сравнительная характеристика показателей гемограммы и иммунологического статуса у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Особенности регуляции системы иммунитета у контингента обследованных лиц

При выполнении данного раздела исследования сначала проведена сравнительная оценка показателей гемограммы периферической крови у страдающих НАЖБП и не страдающих болезнями желудочно-кишечного тракта лиц, являющихся и не являющихся пожарными, а, соответственно, подверженных или же не подверженных хроническому воздействию токсичных продуктов горения.

3.2.1 Сравнительная характеристика показателей гемограммы у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

Особенности лабораторных показателей, характеризующих соотношение форменных элементов крови в сравниваемых подгруппах обследованного контингента лиц, представлены в таблице 8.

Данные, представленные в таблице 8, свидетельствуют о гипопластических изменениях эритроцитов и гемоглобина в подгруппах с НАЖБП (подгруппы обследованных лиц – пожарные 1 и контроль 1) в сравнении с обследованными лицами из подгрупп без заболеваний ЖКТ (подгруппы обследованных лиц – пожарные 2 и контроль 2).

Таблица 8 – Показатели периферической крови (гематогаммы) у лиц из обследованных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
Гемоглобин (Hb), г/л	121±0,8 [#]	123±0,8	152±0,9	149±0,8
Эритроциты, $N \times 10^{12}/л$	4,2±0,4 [#]	4,4±0,3	5,4±0,6	5,8±0,7
Лейкоциты, $N \times 10^9/л$	8,9±0,3* [#]	9,5±0,2	6,1±0,3	6,8±0,4
Лимфоциты, %	15,4±1,7 [#]	19,9±1,8	24,2±3,1	23,9±2,9
Эозинофилы, %	3,4±0,5* [#]	2,1±1,3	2,9±0,3	1,4±0,5
Базофилы, %	1,1 ±0,6* [#]	0,9±0,4	0,6±0,2	0,5±0,2
Моноциты, %	7,1±1,3* [#]	6,8±1,2	4,8±0,6	2,3±0,6
Палочкоядерные, %	4,7±0,9 [#]	3,6±0,8	2,3±0,4	2,5±0,5
Сегментоядерные, %	62,6±1,3 [#]	67,9±2,5	57,5±1,8	51,3±3,4
СОЭ, мм/ч	11,5±4,5 [#]	10,6±2,8	9,2±2,6	6,1±1,3

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,05$; [#] – различия относительно лиц из группы пожарных (пожарные 2) без заболеваний ЖКТ статистически достоверны, $p < 0,05$.

Применительно к оценке содержания гемоглобина в эритроцитах эти изменения были более выражены в группе пожарных (обследованные лица из подгруппы пожарные 1). Так, содержание гемоглобина в эритроцитах страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) было снижено на 26 %. При сравнении уровня гемоглобина в эритроцитах лиц других профессий страдающих НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) и не страдающих

заболеваниями ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – контроль 2) было выявлено снижение уровня гемоглобина на 21 %.

Применительно к оценке количества эритроцитов у представителей аналогичных подгрупп обследованных лиц уменьшение числа эритроцитов у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) было снижено на 29 % в сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2), а количество эритроцитов у страдающих НАЖБП лиц других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) в сравнении с аналогичными лицами без заболеваний ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – контроль 2) было снижено на 32 % ($p < 0,05$). Следовательно, наличие НАЖБП у обследованных лиц, подверженных и не подверженных воздействию продуктов горения, приводит к развитию у этих лиц гипохромной анемии средней степени выраженности.

При оценке количества лейкоцитов у представителей обследованного контингента лиц оказалось, что у лиц, которые входили во все подгруппы обследованных, имелась тенденция к развитию лейкоцитоза. Количество лейкоцитов во всех подгруппах обследованных лиц (особенно среди страдающих НАЖБП лиц) имело тенденцию к увеличению (при содержании лейкоцитов в норме – $4,0-10,0 \times 10^9/\text{л}$) и составляло: в подгруппе страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) – $(8,9 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$; в подгруппе страдающих НАЖБП лиц других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) – $(9,5 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$; в подгруппе не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) – $(6,1 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$; в подгруппе не страдающих заболеваниями ЖКТ лиц других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 2) – $(6,8 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$. Видно, что наличие НАЖБП как у лиц, подверженных воздействию продуктов горения (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1), так и у лиц, не подверженных воздействию продуктов горения (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), приводит к существенному лейкоцитозу. (Этот показатель клинического

анализа крови у обследуемых лиц данной группы на 25-74 % выше аналогичного показателя у не страдающих заболеваниями ЖКТ обследованных лиц).

При определении лейкоцитарной формулы установлена тенденция к развитию моноцитоза и эозинофилии, а также относительной лимфопении у обследованных лиц, которые страдают НАЖБП, в сравнении с не страдающими заболеваниями ЖКТ лицами. Стоит отметить, что, доля эозинофилов в подгруппе пожарных с НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) была в 1,6 раз выше, чем в подгруппе контроля с НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), а у пожарных без заболеваний ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) – в 2,1 раза выше, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы (подгруппа обследованных лиц – контроль 2). Это может свидетельствовать о сенсibilизации организма в ответ на воздействие стойких органических загрязнителей в составе продуктов горения и наличии хронического токсического процесса у пожарных.

Доля лимфоцитов среди лейкоцитов в периферической крови является информативным показателем состояния общей иммунореактивности организма по типу адаптивного иммунного ответа. Представленные в таблице 8 данные свидетельствуют о наличии у группы страдающих НАЖБП лиц (обследованные лица относятся к подгруппам: пожарные 1 и контроль 1) снижения доли лимфоцитов – проявления относительной лимфопении (в подгруппах обследованных лиц: пожарные 1 – $15,4 \pm 1,7$ %; контроль 1 – $19,9 \pm 1,8$ % /N – 19-37 %/). Выраженность относительной лимфопении у страдающих НАЖБП пожарных в 1,3 раза превышала относительную лимфопению у страдающих НАЖБП лиц из контрольной подгруппы. Описанные изменения лейкоцитарной формулы у страдающих и не страдающих НАЖБП пожарных и лиц других профессий на фоне тенденции к лейкоцитозу свидетельствуют о наличии у страдающих НАЖБП пожарных признаков дисфункции иммунной системы двух модальностей:

сопутствующего системному воспалительному ответу лейкоцитоза (иммуноактивационный признак) и ограничивающей его проявления относительной лимфопении (иммунодепрессивный признак). Очевидно, что воздействие содержащих в продуктах горения стойких органических загрязнителей, вероятно, являющихся иммунотоксикантами, увеличивает выраженность именно иммунодепрессивного признака у соответствующего контингента обследованных лиц (относительная лимфопения максимально выражена в подгруппе обследованных лиц – пожарные 1).

3.2.2 Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

В процессе исследования дополнительно провели оценку состояния клеточного иммунитета по параметрам иммунного статуса обследованных лиц: страдающих НАЖБП пожарных и представителей подгруппы контроля, также страдающих НАЖБП; не страдающих болезнями ЖКТ лиц (как пожарных, так и представителей подгруппы контроля).

Параметры иммунного статуса, относимые к критериям состояния клеточного иммунитета, полученные при исследовании системы иммунореактивности у обследованных лиц, страдающих НАЖБП и являющихся работающими пожарными сотрудниками ГПС ФПС МЧС России (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) и представителями других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), в сравнении с показателями клеточного иммунитета у обследованных лиц, нестрадающих заболеваниями ЖКТ и одновременно являющихся пожарными (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) и представителями других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 2), представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Особенности клеточного звена иммунитета, у лиц из обследованных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
CD3+ (Т-лимфоциты), %	41,6±0,4* [#]	72,3±0,7**	47,3±0,1	54,3±0,1
CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	27,2±0,4* [#]	38,5±0,1**	31,2±0,5	33,4±0,5
CD3+CD8+ (Т-киллеры), %	23,6±0,5*	31,5±0,6**	24,7±0,2	28,5±0,6
ИРИ= CD3+CD4/CD3+CD8 +, у.е.	1,2±0,1*	1,4±0,1**	1,2±0,1	1,1±0,2
CD3–CD19+ (субпопуляция В-лимфоцитов), %	8,3±0,1*	9,5±0,2**	8,6±0,8	11,8±0,6
CD3–CD20+ (В-лимфоциты), %	10,4±0,6*	11,6±0,7	11,5±2,7	12,9±0,3
CD3–CD16+CD56+ (NK-лимфоциты), %	11,6±0,1*	15,6±0,6	13,2±0,2	19,1±0,5

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,05$; ** – статистически достоверны также различия между лицами контрольной подгруппы, страдающих НАЖБП (контроль 1), относительно лиц контрольной подгруппы, не страдающих болезнями ЖКТ (контроль 2), $p < 0,05$; [#] – различия относительно лиц из подгруппы пожарных без заболеваний ЖКТ (пожарные 2) статистически достоверны, $p < 0,05$.

При оценке иммунологического статуса по критериям клеточного иммунитета у страдающих НАЖБП и не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных установили, что для лиц, подверженных из-за характера их профессиональной деятельности воздействию токсичных продуктов горения (подгруппы обследованных лиц – пожарные 1 и пожарные 2), в сравнении с лицами, не подверженными воздействию продуктов горения (подгруппы обследованных лиц – контроль 1 и контроль 2), характерны следующие изменения параметров клеточного иммунитета: снижение долей

Т-лимфоцитов (в 1,74 и 1,15 раза, соответственно), Т-лимфоцитов хелперов (в 1,42 и 1,07 раза, соответственно), Т-лимфоцитов киллеров (в 1,33 и 1,15 раза, соответственно), В-лимфоцитов (в 1,14 и 1,37 раза, соответственно), NK-лимфоцитов (в 1,34 и 1,45 раза, соответственно), что свидетельствует о развитии относительной Т-лимфопении (по лимфоцитам с CD3+фенотипом), субпопуляционных относительных лимфопений по Т-лимфоцитам хелперам (по лимфоцитам с CD3+CD4+фенотипом), Т-лимфоцитам киллерам (по лимфоцитам с CD3+CD8+фенотипом), субпопуляции В-лимфоцитов (по лимфоцитам с CD3–CD19+фенотипом) и NK-клеткам (по лимфоцитам с CD3–CD16+CD56+фенотипом).

Таким образом, основным проявлением изменений клеточной иммунореактивности у лиц, страдающих НАЖБП и подверженных воздействию содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей, оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов в форме субпопуляционных относительных лимфопений по Т-лимфоцитам, Т-лимфоцитам хелперам, Т-лимфоцитам киллерам, В-лимфоцитам и NK-клеткам, что является очевидным проявлением развития у этой категории обследованных лиц приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы с фенотипическими признаками развивающейся иммунодепрессии, которая по Т-клеточной составляющей адаптивного иммунитета была более выражена у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в их сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2).

3.2.3 Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

Одним из критериев, характеризующих состояние гуморального звена адаптивного иммунитета, является определение характеристик В-клеточной составляющей специфической иммунореактивности. Сравнительный анализ показателей В-клеточного звена адаптивного иммунитета у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) и также страдающих НАЖБП работников других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) (данные по процентному содержанию относящихся к субпопуляциям В-лимфоцитов клеточных компонентов гуморального адаптивного иммунитета представлены в таблице 10) свидетельствует о наличии достоверных изменений между лицами, входящими в описанные выше подгруппы обследованных. При исследовании гуморального звена адаптивного иммунитета у пожарных с НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) выявлено снижение доли субпопуляций В-лимфоцитов по сравнению с лицами, также страдающими НАЖБП и относящими к контрольной подгруппе обследованных лиц (подгруппа – контроль 1). Доля субпопуляции В-лимфоцитов с фенотипом CD3–CD19⁺ была достоверно ниже у пожарных как больных НАЖБП, так и здоровых (подгруппы – пожарные 1 и пожарные 2) относительно обследованных лиц, входящих в соответствующие контрольные подгруппы (подгруппы – контроль 1 и контроль 2).

Такие показатели иммунного статуса как уровень в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA), содержание в сыворотке крови секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разного размера являются адекватными параметрами для характеристики гуморальной составляющей приобретенного иммунитета у обследованных лиц.

О состоянии гуморального звена иммунореактивности при определении уровня (концентрации) выше названных параметров иммунного статуса в сыворотке крови обследованных лиц дают представление данные, представленные в таблице 11.

Таблица 11 – Состояние гуморального звена адаптивного иммунитета у лиц из обследованных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
IgM, г/л	1,19±0,04* [#]	1,93±0,02	1,47±0,05*	2,26±0,03
IgG, г/л	15,62±0,05* [#]	8,23±0,03	11,14±0,02*	12,92±0,04
IgA, г/л	0,59±0,01* [#]	1,87±0,05	1,72±0,06*	3,42±0,04
sIgA, г/л	0,12±0,03* [#]	0,27±0,04	0,28±0,06	0,35±0,05
ЦИК выс., отн.ед.	26,2±0,02	19,9±0,03	24,5±0,05*	18,2±0,05
ЦИК сред., отн.ед.	78,5±0,3	74,1±0,2	76,2±0,4	68,5±0,8
ЦИК низ., отн.ед.	162,4±0,5	132,4±1,4	157,3±1,5	147,5±1,6

Примечание: * – различия относительно лиц из аналогичных подгрупп контроля (контроль 1, контроль 2) статистически достоверны, $p < 0,05$; [#] – различия относительно лиц из подгруппы здоровых пожарных (пожарные 2) статистически достоверны, $p < 0,05$.

Из представленных в таблице 11 данных следует, что выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов у страдающих НАЖБП обследованных лиц (как относящихся к пожарным, так и к лицам других профессий) соответственно по отношению к лицам обеих подгрупп, не страдающих заболеваниями ЖКТ (IgM-класса – в 1,2 раза, IgA-класса – в 2,9 раза /при сравнении уровней сывороточных иммуноглобулинов у лиц из подгруппы – пожарные 1 с лицами из подгруппы – пожарные 2/; IgM-класса – в 1,2 раза, IgA-класса – в 1,9 раза /при сравнении уровней сывороточных иммуноглобулинов у лиц из подгруппы – контроль 1

с лицами из подгруппы – контроль 2/). Отмеченная применительно к уровню сывороточного иммуноглобулина IgA-класса тенденция уменьшения содержания в сыворотке крови у страдающих НАЖБП обследованных лиц (подгруппы – пожарные 1 и контроль 1) в сравнении с не страдающими заболеваниями ЖКТ лицами (подгруппы – пожарные 2 и контроль 2) этого класса иммуноглобулинов имела место применительно и к уровню секреторного иммуноглобулина этого же класса – sIgA.

При этом уровень в сыворотке крови иммуноглобулина IgG-класса у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) был в 1,4 раза выше, чем у не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2), а у страдающих НАЖБП представителей других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) уровень этого класса сывороточных иммуноглобулинов был в 1,6 раз ниже, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы (подгруппа обследованных лиц – контроль 2).

Определено также достоверное снижение в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов у подверженных хроническому воздействию токсических продуктов горения пожарных относительно соответствующих подгрупп сравнения (IgM-класса – в 1,6 раза, IgA-класса – в 3,2 раза /при сравнении уровней сывороточных иммуноглобулинов у лиц подгруппы – пожарные 1 с лицами из подгруппы – контроль 1/; IgM-класса – в 1,5 раза, IgA-класса – в 2,0 раза /при сравнении уровней сывороточных иммуноглобулинов у лиц подгруппы – пожарные 2 с лицами из подгруппы – контроль 2/).

При этом уровень в сыворотке крови иммуноглобулина IgG-класса у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) был в 1,9 раза выше, чем у страдающих НАЖБП представителей других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), а у не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) этот показатель уровня сывороточного иммуноглобулина IgG-класса был в

1,2 раза ниже, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы (подгруппа обследованных лиц – контроль 2).

Для иммуноглобулина IgA-класса (как у сывороточного его типа, так и у растворимой секреторной формы – sIgA) характерна функция изоляции микроорганизмов при обеспечении местного иммунитета ЖКТ. Выявленный дефицит иммуноглобулинов этого класса у пожарных (как страдающих НАЖБП, так и не больных заболеваниями ЖКТ) свидетельствует, что у соответствующего контингента обследованных лиц нарушено противодействие антител как компонента гуморального противоинфекционного иммунитета комменсальной микробиоты. Обнаруженный при определении параметров гуморальной иммунореактивности факт значительного повышения (в 1,9 раза) содержания IgG-класса у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в сравнении с лицами, также страдающими НАЖБП, но не подвергавшихся воздействию токсичных продуктов горения (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), может быть объяснен тем, что повышение концентрации IgG взаимосвязано с последствиями контакта иммуноглобулинов этого класса с антигенами кишечной микробиоты.

В подгруппе пожарных больных НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) при исследовании показателей гуморального иммунитета отмечено также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) всех плотностей, которые представлены комплексами антигена, антитела и одного из компонентов комплемента.

3.2.4 Сравнительная характеристика показателей врожденного иммунитета у лиц с НАЖБП и без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

О состоянии врожденного иммунитета у контингента обследованных лиц судили по относительному количеству NK-клеток с фенотипом

CD3–CD16+CD56+лимфоцитов, цитотоксической активности NK-клеток – натуральных киллеров, а также по показателям эффективности фагоцитов: фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному показателю (ФП), показателю завершенности фагоцитоза (ПЗФ) и уровню фракции комплемента C3a в сыворотке крови.

Полученные при определении перечисленных показателей врожденного иммунитета данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Состояние врожденного иммунитета у лиц из обследованных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
Цитотоксическая активность NK-клеток, усл. ед.	31,2±0,2 *	37,3±0,4	35,3±0,5	44,1±0,3
ФИ, %	45,1±0,3*	53,2±0,3*	51,4±0,4*	69,3±0,5
ФП, %	81,5±0,3	84,5±0,4	86,5±0,5	86,4±0,7
ПЗФ, %	26,7±0,2	36,4±0,2	34,3±0,3	31,2±0,3
Компонент комплемента (C3a), г/л	1,24±0,04	0,82±0,05	0,91±0,03	0,85±0,04

Примечание: * – различия относительно лиц из аналогичной подгруппы контроля (подгруппы: контроль 1 или контроль 2) статистически достоверны, $p < 0,05$.

Лимфоциты с фенотипическим маркером CD3–CD16+56+ функционально работают в системе врожденного (конституционного) иммунитета как NK-клетки – естественные киллеры, и уменьшение их относительной доли в популяции лимфоцитов (данные представлены в таблице 10) – относительная субпопуляционная лимфопения NK-клеток у лиц, подверженных воздействию содержащихся в продуктах горения токсикантов (подгруппы обследованных лиц – пожарные 1 и пожарные 2)

является проявлением иммунодепрессивной по характеру дисфункции иммунной системы.

Цитотоксическая активность NK-клеток (лимфоцитов обладающих CD3–CD16+CD56+фенотипом) является одной из функциональных характеристик состояния клеточного компонента врожденного иммунитета. У пожарных, входящих в подгруппы страдающих НАЖБП и не страдающих заболеваниями ЖКТ лиц (подгруппы обследованных лиц – пожарные 1 и пожарные 2), при их сравнении с соответствующими подгруппами лиц других профессий (подгруппы – контроль 1 и контроль 2) цитотоксическая активность NK-клеток оказалась сниженной (на 20 % и 25 %, соответственно), что является функциональным признаком развития иммунодепрессии после хронического воздействия содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей на клеточную компоненту врожденной иммунореактивности у обследованных пожарных как страдающих НАЖБП, так и не страдающих заболеваниями ЖКТ. Этот феномен совместно с развитием относительной лимфопении по этой субпопуляции лимфоцитов (по NK-клеткам) после хронического воздействия продуктов горения на пожарных является доказательством иммунотоксичности содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей – диоксинов и диоксиноподобных органических соединений.

Несмотря на то, что другие определенные при исследовании иммунного статуса показатели врожденного иммунитета во всех подгруппах обследованных лиц не выходят за границы референсных значений, у пожарных с НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в отличие от подгруппы работающих в других профессиях больных НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) было зафиксировано незначительное снижение всех показателей эффективности фагоцитоза: ФИ – в 1,2 раза, ФП – в 1,04 раза, ПЗФ – в 1,4 раза и повышение на 51 % концентрации фактора комплимента C3a, что является признаком

уменьшения функциональной активности фагоцитирующих клеток, вероятно, в результате повышения концентрации бактериальных антигенов после хронического воздействия на кишечную микробиоту токсических продуктов горения и признаком активации системы комплемента с задачей удаления возможных патогенных микроорганизмов путем повышения проницаемости сосудов.

3.2.5 Изучение цитокинового профиля у лиц с НАЖБП и без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Особенности регуляции системы иммунореактивности

При взаимодействии с липидами цитоплазматических мембран диоксины уменьшают экспрессию иммунореактивными клетками рецепторов «провоспалительных» цитокинов и угнетают при этом продукцию этими клетками интерлейкинов и интерферонов, что снижает функциональную активность макрофагов и профессиональных антигенпрезентирующих клеток [Ярилин А.А., 1997, 2010; Симбирцев А.С., 2004, 2018; Козлов В.К., Симбирцев А.С., 2019; Козлов В.К., Петленко С.В., 2019].

При исследовании цитокиновой регуляции иммунореактивности по состоянию цитокинового профиля для чего необходимо определять содержание ряда цитокинов, имеющих различную функциональную специализацию, в сыворотке крови у лиц обследованных подгрупп установили следующие особенности (табл. 13).

Таблица 13 – Цитокиновый профиль (содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл) у лиц из обследованных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
IFN α сыв.	41,21 $\pm$ 0,12*	44,24 $\pm$ 0,09	42,69 $\pm$ 0,72	46,34 $\pm$ 0,35
IFN γ инд.	229,53 $\pm$ 1,56*	289,42 $\pm$ 1,23 [#]	231,67 $\pm$ 0,75	212,72 $\pm$ 0,15
IL-1 β сыв.	49,21 $\pm$ 0,08*	41,57 $\pm$ 0,15	45,58 $\pm$ 0,52	42,4 $\pm$ 0,53
IL-2 сыв.	13,68 $\pm$ 0,02	12,41 $\pm$ 0,05	14,32 $\pm$ 0,13	14,6 $\pm$ 0,04
IL-4 сыв.	16,25 $\pm$ 0,34* [#]	22,56 $\pm$ 0,11	24,53 $\pm$ 0,28	28,46 $\pm$ 0,14
IL-6 сыв.	51,54 $\pm$ 2,74* [#]	84,82 $\pm$ 0,09	45,92 $\pm$ 0,35	42,58 $\pm$ 0,24
IL-8 сыв.	14,38 $\pm$ 0,05* [#]	9,74 $\pm$ 0,06	11,84 $\pm$ 0,12	10,83 $\pm$ 0,07
IL-10 сыв.	4,68 $\pm$ 0,04* [#]	7,58 $\pm$ 0,04	7,26 $\pm$ 0,05	11,86 $\pm$ 0,06
TNF α	121,62 $\pm$ 0,57* [#]	98,74 $\pm$ 0,42	92,54 $\pm$ 0,31	32,58 $\pm$ 0,22

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,05$; [#] – различия относительно лиц из подгруппы пожарных без заболеваний ЖКТ (пожарные 2) статистически достоверны, $p < 0,05$.

Во-первых, у лиц с НАЖБП, подвергшихся воздействию токсических продуктов горения (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) в сравнении с лицами также больными НАЖБП, но не подвергшихся этому воздействию по причине принадлежности к другой специальности (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), был достоверно снижен уровень в циркуляции большинства из обычно определяемых цитокинов: «провоспалительных» (иммуноактивационных цитокинов) – IL-6 (на 65 %, $p < 0,05$), IFN α (на 7 %, $p < 0,05$); интеграционно-регуляторного (иммуноактивационного) цитокина – IFN γ (на 26 %, $p < 0,05$); «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-10 (на 62 %, $p < 0,05$), IL-4 (на 39 %, $p < 0,05$). Во-вторых, у описанных выше подгрупп обследованных лиц был достоверно повышен уровень классических «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – TNF α (на 23 %, $p < 0,05$), IL-1 β (на 18 %, $p < 0,05$), IL-8 (на 48 %, $p < 0,05$).

Анализ особенностей цитокиновой регуляции иммунореактивности свидетельствует о том, что, вероятно, содержащие токсиканты продукты горения негативно влияют на продукцию лимфоцитами и макрофагами основных цитокинов и формируют дисбаланс цитокиновой регуляции без явных признаков активации цитокинами либо избыточной иммуноактивационной, либо иммуносупрессорной иммунореактивности.

Показатели уровней цитокинов в подгруппе не страдающих заболеваниями ЖКТ пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) в сравнении с соответствующей контрольной подгруппой (подгруппа обследованных лиц – контроль 2) в основном повторяют вышеописанную тенденцию (при этом количественно менее выраженную) формирования дисбаланса цитокиновой регуляции иммунореактивности при воздействии обладающих иммунотоксичностью продуктов горения.

Сравнение цитокиновых профилей у обследованных лиц, отнесенных к группе страдающих НАЖБП (подгруппы: пожарные 1 и контроль 1), с цитокиновыми профилями обследованных лиц, отнесенных к группе не страдающих заболеваниями ЖКТ лиц (подгруппы: пожарные 2 и контроль 2), свидетельствует о более высоких уровнях в сыворотках крови у обследованных лиц, страдающих НАЖБП, «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, и, наоборот, о более низких уровнях «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4, IL-10 и интеграционно-регуляторного цитокина IFN γ , чем у обследованных лиц, не страдающих заболеваниями ЖКТ, что свидетельствует о наличии при клинической форме НАЖБП – неалкогольном стеатогепатите у обследованных лиц активационной (вероятно, в форме системного воспалительного ответа) модальности в цитокиновой иммунорегуляции.

Таким образом, анализ иммунологического статуса обследованного контингента лиц свидетельствует о существенном изменении иммунореактивности в подгруппах обследованных. Основными

проявлениями изменений клеточной иммунореактивности у лиц, страдающих НАЖБП и подверженных хроническому воздействию содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей, оказались: тенденция к развитию лейкоцитоза клеток крови, формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов в форме субпопуляционных относительных лимфопений, более выраженных по Т-клеточной составляющей адаптивного иммунитета у страдающих НАЖБП пожарных. При изучении параметров гуморальной иммунореактивности по адаптивному типу определено достоверное снижение в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM-, IgA-классов и sIgA у пожарных, подверженных хроническому воздействию токсических продуктов горения, относительно лиц, входящих в соответствующие подгруппы сравнения. Существенно, что отмеченное уменьшение уровней двух классов иммуноглобулинов в сыворотке крови одновременно сопровождалось увеличением уровня в сыворотке иммуноглобулина IgG-класса. Выявление дисиммуноглобулинемии подобного типа у пожарных также является признаком развившейся дисфункции гуморальной составляющей адаптивного иммунитета, дополняющей иммунодепрессивную составляющую этого типа иммунореактивности, о которой говорит существенное снижение в крови доли субпопуляции В-лимфоцитов с фенотипом CD3–CD19+ и уменьшение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM-, IgA-классов и sIgA. Снижение цитотоксической активности NK-клеток и снижение показателей эффективности фагоцитоза у страдающих НАЖБП пожарных оказалось функциональным признаком сформировавшейся иммунодепрессии клеточной компоненты врожденного иммунитета у этой категории обследованных лиц как патогенетического звена развивающейся дисфункции иммунной системы. При изучении цитокиновых профилей в группах и подгруппах обследованных лиц при воздействии на них обладающих иммунотоксичностью продуктов горения обнаружены признаки формирования дисбаланса цитокиновой регуляции

процессов иммунореактивности, что также является патогенетическим звеном формирующейся при подобных воздействиях на организм дисфункции системы иммунореактивности.

3.3 Оценка состояния метаболических показателей у лиц с НАЖБП и без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся не подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

Состояние биохимического гомеостаза у контингента обследованных лиц оценивали по ряду общепринятых биохимических показателей, которые характеризуют развитие ряда патологических процессов в организме: содержаниям (концентрациям) глюкозы, инсулина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липополипротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и неэтерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови, что характеризует углеводный и липидный обмен; активности «гепатоспецифических» ферментов: АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени и являющихся критериями выраженности типичных для патологии печени синдромов цитолиза и холестаза.

Дополнительно для характеристики углеводного и липидного обменов рассчитывали: индекс инсулинорезистентности (ИИР /НОМА-IR/) и коэффициент атерогенности (КА).

Результаты определения показателей биохимического гомеостаза у контингента обследованных лиц иллюстрируют данные, представленные в таблице 14. Данные, представленные в таблице 14, свидетельствуют, что содержание глюкозы в сыворотке крови, как важнейшего энергетического субстрата, в подгруппе больных НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) было ниже на 9 %, чем у обследованных лиц контрольной подгруппы с НАЖБП (подгруппа – контроль 1).

Показатели активности «гепатоспецифических» внутриклеточных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП) у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) имели значения достоверно более высокие ($p < 0,001$), чем у больных НАЖБП в контрольной подгруппе (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) (в частности, активность АлАТ у пожарных, подверженных воздействию токсичных продуктов горения, на 15% превышала значения, полученные у больных аналогичной контрольной подгруппы), что свидетельствует о большем поражении гепатоцитов паренхимы печени и манифестируется фактом наличия биохимических проявлений синдромов цитолиза и холестаза. Показатели активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП у не страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) весьма существенно (АлАТ на 51 %, АсАТ на 108 %, ЩФ на 96 %, ГГТП на 352 %) выше, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы (подгруппа обследованных лиц – контроль 2). Однако практически по всем «гепатоспецифическим ферментам» содержание этих ферментов в сыворотке крови не страдающих НАЖБП пожарных было в два раза ниже, чем у страдающих НАЖБП пожарных, что свидетельствует о большей выраженности синдромов цитолиза и холестаза у страдающих НАЖБП пожарных.

В тоже время концентрация инсулина и соответственно показатели индекса инсулинорезистентности (ИИР /НОМА-IR/) были достоверно более низкими ($p < 0,001$) в подгруппе страдающих НАЖБП пожарных, чем у больных НАЖБП в контрольной подгруппе, что свидетельствует о наличии у подверженных воздействию токсичных продуктов горения лиц менее выраженной инсулинорезистентности в сравнении с лицами из аналогичной контрольной подгруппы.

Таблица 14 – Биохимические показатели периферической крови у обследованных лиц, входящих в подгруппы сравнения, $M \pm m$

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
АлАТ, ЕД/л	68,7 ± 0,6 ^{#*}	59,6 ± 0,4	32,2 ± 0,6	21,2 ± 0,3
АсАТ, ЕД/л	47,3 ± 0,5 ^{#*}	45,8 ± 0,6	36,4 ± 0,5	17,5 ± 0,4
ЩФ, ЕД/л	172,8 ± 1,2 ^{*#}	158,4 ± 1,5	98,8 ± 0,4	50,4 ± 0,6
ГГТП, ЕД/л	137,4 ± 1,8 ^{*#}	128,4 ± 1,7	69,7 ± 0,7	15,6 ± 0,6
НЭЖК, ммоль/л	0,8 ± 0,1 ^{*#}	0,5 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 0,2 [*]	5,9 ± 0,3	4,9 ± 0,6	4,2 ± 0,6
Инсулин, мЕд/л	21,4 ± 0,4 [*]	23,8 ± 0,5	17,8 ± 0,3	14,9 ± 0,4
ИИР /НОМА-IR/	5,12 ± 0,06 [*]	5,96 ± 0,04	3,79 ± 0,05 [*]	2,32 ± 0,06
ТГ, ммоль/л	2,62 ± 0,03 [*]	2,54 ± 0,03	2,37 ± 0,06	1,25 ± 0,03
ОХС, ммоль/л	5,94 ± 0,05 [*]	7,35 ± 0,05	4,98 ± 0,05	4,16 ± 0,07
ХС-ЛПВП, ммоль/л	3,62 ± 0,07 ^{*#}	2,27 ± 0,03 [*]	3,69 ± 0,06	2,74 ± 0,6
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,56 ± 0,04 [*]	4,61 ± 0,05	2,47 ± 0,04	1,81 ± 0,04
КА	1,92 ± 0,03 [*]	3,2 ± 0,04	1,84 ± 0,02	1,32 ± 0,05

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (подгруппа – контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,001$; [#] – различия относительно лиц из подгруппы пожарных без заболеваний ЖКТ (подгруппа – пожарные 2) статистически достоверны, $p < 0,001$.

При этом показатели триглицеридов (ТГ) крови в подгруппах с НАЖБП достоверно не отличаются, а показатель свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК) у лиц, страдающих НАЖБП и подверженных воздействию токсичных продуктов горения (подгруппа – пожарные 1), значительно (статистически достоверно на 60 %) ($p < 0,001$) превышает данный показатель у лиц аналогичной подгруппы контроля (подгруппа – контроль 1). Показатель ХС-ЛПВП в подгруппе пожарных с НАЖБП (подгруппа – пожарные 1) на 59 % выше относительно больных НАЖБП из контрольной подгруппы (подгруппа – контроль 1) и достоверно не отличается от аналогичного показателя в подгруппе пожарных без заболеваний ЖКТ (подгруппа – пожарные 2), что свидетельствует о более низкой атерогенности в подгруппе пожарных с НАЖБП, чем в аналогичной подгруппе контроля, так как снижение концентрации ХС-ЛПВП, является важным атерогенным маркером [Кишкун А.А., 2007; Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко, 2013; Козлов В.К., Стельмах В.В. 2014; Ивашкин Н.А. и др., 2016]. Дополнительно, значение коэффициента атерогенности (КА) у больных НАЖБП в контрольной подгруппе (подгруппа – контроль 1) почти в 2 раза превышало значение КА, определенное у страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа – пожарные 1), что позволяет судить о различающихся биохимических механизмах формирования жирового перерождения паренхимы печени при НАЖБП в этих подгруппах обследованных лиц.

Классическая картина патогенеза НАЖБП предусматривает прямую зависимость продукции триглицеридов в гепатоцитах и содержания в этих клетках печеночной паренхимы жирных кислот и ацетилкофермента А. Основным этиологическим фактором в формировании НАЖБП считают высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни и генетическую предрасположенность. Действие этих факторов приводит к гиперлипидемии, а также к активации липолиза и, что в свою очередь, вызывает избыточное образование НЭЖК. При активации бета-клеток поджелудочной железы

происходит высвобождение инсулина, активация рецепторов которого в тканях снижает активность ферментов липолиза и активирует липогенез, что ведет к снижению в крови уровня свободных жирных кислот. Активация гликогенолиза связана с секрецией альфа-клетками поджелудочной железы глюкагона, который и стимулирует высвобождение глюкозы из гликогена печени, и одновременно с этим усиливает использование избыточной глюкозы для синтеза АТФ, а также частично активирует липолитические процессы в жировой ткани. Липотоксичность свободных НЭЖК проявляется в том, что при их избытке в крови и, следовательно, во внеклеточной среде в жировой ткани, затрудняется работа челночных механизмов транспорта жирных кислот в клетку и ацил-коэнзимов А из жировых клеток в кровь. Это ведет к накоплению НЭЖК, их взаимодействием с липидными структурами клеточных и субклеточных мембран с дезорганизацией их структурных, транспортных и барьерных функций, что и приводит к повреждению клеток.

Принципиальную роль в патогенезе НАЖБП играет инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность создает условия для увеличения липолиза в жировой ткани, при этом избыток НЭЖК поступает в печень. Увеличению концентрации НЭЖК в печени, также способствует висцеральное ожирение. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. На следующем этапе под действием окислительного стресса формируется воспалительная реакция с развитием стеатогепатита [Козлов В.К., Стельмах В.В., 2014, 2018; Ивашкин Н.А. и др., 2016].

Таким образом, при развитии и прогрессировании НАЖБП реализуется динамичный процесс, при котором сопровождаемое накоплением жиров в ткани печени развитие стеатоза печени и инсулинорезистентность потенцируют воздействие друг на друга как компоненты патогенеза. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что показатели биохимического анализа крови свидетельствуют о различиях в патогенезе формирования НАЖБП у пожарных и лиц других профессиональных групп.

Таблица – 15. Показатели биохимического анализа крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от концентрации диоксинов липидов крови

Обследованные лица	Группы и подгруппы обследованных лиц							
	Страдающие НАЖБП, n=128				Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118			
	Пожарные, n=63			Контроль, n=65	Пожарные, n=58			Контроль, n=60
	≤ 100 пг/г липидов, n=14	101-350 пг/г липидов, n=18	> 350 пг/г липидов, n=31	≤ 55 пг/г липидов	≤ 100 пг/г липидов, n=27	101-350 пг/г липидов, n=19	> 350 пг/г липидов, n=12	≤ 55 пг/г липидов
АлАТ, ЕД/л	61,5 ± 0,9*	67,4 ± 0,6 ^{#*}	76,7 ± 1,4 [#]	59,6 ± 0,4	28,4 ± 0,4 ^{#*}	38,1 ± 0,5 ^{*#}	57,5 ± 0,2 [#]	21,2 ± 0,3
АсАТ, ЕД/л	36,8 ± 0,7 ^{#*}	44,3 ± 1,5*	53,1 ± 1,2 [#]	45,8 ± 0,6	26,3 ± 0,3 ^{#*}	37,4 ± 0,5 ^{#*}	47,4 ± 0,6 [#]	17,5 ± 0,4
ЩФ, ЕД/л	144,7 ± 2,3*	176,7 ± 1,4 ^{#*}	198,6 ± 2,6 [#]	158,4 ± 1,5	92,3 ± 1,6 ^{#*}	99,4 ± 1,4 ^{#*}	116,7 ± 0,8 [#]	50,4 ± 0,6
ГГТП, ЕД/л	121,3 ± 1,7*	138,7 ± 1,2 ^{#*}	153,4 ± 3,4 [#]	128,4 ± 1,7	46,7 ± 0,8 ^{#*}	71,3 ± 0,5 ^{#*}	97,2 ± 0,5 [#]	15,6 ± 0,6
ОХС, ммоль/л	2,3 ± 0,1 [#]	2,6 ± 0,1 [#]	2,5 ± 0,1 [#]	4,7 ± 0,1	2,2 ± 0,1 ^{#*}	2,4 ± 0,1 ^{#*}	2,7 ± 0,1 [#]	1,8 ± 0,1
КА	1,7 ± 0,2 [#]	1,9 ± 0,1 [#]	2,1 ± 0,2 [#]	3,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2 [#]	1,5 ± 0,1 [#]	2,2 ± 0,2 [#]	1,3 ± 0,05

Примечание: * – различия относительно лиц аналогичной группы из подгруппы с концентрацией диоксинов липидов крови > 350 пг/г липидов статистически достоверны, p<0,001; [#] – различия относительно лиц аналогичной группы из подгруппы контроля статистически достоверны, p<0,001.

При интерпретации биохимического анализа крови в зависимости от концентрации диоксинов обращает на себя внимание повышение показателей печёночных ферментов у пожарных с увеличением концентрации, при чем как у больных, так и у здоровых. Если при концентрации диоксинов липидов крови ниже 100 пг/г липидов показатели печёночных ферментов сопоставимы с представителями других профессий страдающих НАЖБП, то при более высоких концентрациях наблюдается достоверно более высокие значения. Эти закономерности характерны и для пожарных не страдающих НАЖБП. В тоже время показатели общего холестерина и коэффициента атерогенности у пожарных с НАЖБП достоверно ниже, чем у больных НАЖБП других профессий и не значительно отличаются от показателей характерных для не страдающих НАЖБП пожарных.

Эти особенности показывают зависимость тяжести заболевания от концентрации диоксинов, а также о различающихся механизмах формирования НАЖБП.

3.4 Изучение взаимосвязи содержания диоксинов в липидах крови и состояния резидентной микробной ассоциации кишечника у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения

Содержание органических химических соединений, относимых к стойким органическим загрязнителям, – диоксинов и полихлорированных бифенилов в липидах сыворотки крови пожарных и представителей других профессий оценивали методом хроматомасс спектрометрии.

Содержание диоксинов WHO–TEQ в липидах сыворотки крови сотрудников ФПС МЧС России (группа обследованных лиц – пожарные) и представителей контрольной группы (WHO_{PCDD/F,PCB}–TEQ) представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Содержание диоксинов и диоксиноподобных химических соединений WHO–TEQ в крови сотрудников ФПС МЧС России и представителей контрольной группы (WHO_{PCDD/F,PCB}–TEQ)

Химическое соединение	Концентрация, в группах сравнения, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ	
	Пожарные, n=121	Контроль, n=125
ПХДД	712,6 ± 8,2*	124,2 ± 2,4
ПХДФ	611,7 ± 6,8*	83,2 ± 3,7
ПХБ	58,4 ± 3,9*	26,2 ± 2,9
Содержание диоксинов, фуранов и диоксиноподобных ПХБ, WHO–TEQ	518,3 ± 5,1*	32,7 ± 2,1

Примечание: * – различия у лиц из сборной группы пожарных относительно лиц из сборной группы контроля статистически достоверны, p<0,05.

Данные, полученные при анализе содержания диоксинов, представленных ПХДД и ПХДФ, и диоксиноподобных химических соединений (фураны, ПХБ) в крови сотрудников ФПС МЧС России (WHO_{PCDD/F, PCB}–TEQ) (табл. 15), свидетельствуют о повышении суммарного содержания (концентрации) диоксинов и диоксиноподобных химических соединений в липидах крови в 16 раз у лиц, подверженных хроническому воздействию токсичных продуктов горения (подгруппы обследованных лиц –

пожарные 1 и пожарные 2), относительно контрольной группы (подгруппы обследованных лиц – контроль 1 и контроль 2).

Обследуемые специалисты были разделены в зависимости от стажа работы на три группы: 0-1 год, 2-5 лет, 6 и более лет

Таблица 17 - Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от стажа работы

Группа	Концентрации, ($M \pm \sigma$) пг/г липидов WHO-TEQ			
	ПХДД	ПХДФ	ПХБ	WHOPCDD/F, PCB-TEQ
0-1 год	178,2±6,4*	97,5±5,3*	36,2±3,2*	124,3±7,2*
2-5 лет	426±7,2*	392±4,9*	58,1±4,2*	397,8±8,3*
6 и более лет	742±8,1	659±7,6	84,5±4,8	526,4±7,9

* Различия относительно 3-й группы, $p < 0,001$.

Полученные результаты свидетельствуют о прямо пропорциональном увеличении концентрации диоксинов липидов крови с повышением стажа, что еще раз подчеркивает кумулятивные эффекты СОЗ.

При проведении исследования дополнительно изучили зависимость состояния микробиоты от содержания диоксинов в крови у группы пожарных и представителей других профессий. Полученные данные представлены в таблице 18.

Анализ данных о содержании различных представителей в составе микробиоты в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003, представленных в таблице 16, свидетельствует о её взаимосвязи с уровнем диоксинов липидов крови у пожарных. В подгруппе пожарных с содержанием диоксинов более 350 пг/г липидов, снижение содержания микроорганизмов, обычно относимых к нормальной микрофлоре: бифидобактерий, эубактерий и лактобактерий было более заметно и достоверно отличалось ($p < 0,05$) от содержания этих микроорганизмов у лиц с меньшим уровнем диоксинов липидов крови.

Таблица 18 – Взаимосвязь состояния микробиоты (ОСТ 91500.11.0004-2003) с содержанием диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России и представителей контрольной группы (WHO_{PCDD/F,PCB}-TEQ)

Показатель, кл/г × 10 ⁵	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Пожарные, n=121			Контроль, n=125
	≤ 100 пг/г липидов, n=41	101-350 пг/г липидов, n=37	> 350 пг/г липидов, n=43	≤ 55 пг/г липидов, n=125
Bifidobacterium	1978,2±23,6*	1625,3±21,3* [#]	1234,6±19,5* [#]	54537,6±86,3
Lactobacillus	3981,6±12,3	3572,4±15,6* [#]	2754,2±16,4* [#]	6058,9±84,2
Bacteroides fragilis	482,3±3,9*	681±4,2* [#]	972,6±7,3* [#]	92,4±2,3
Fusobacterium/ Haemophylus	139,8±2,6*	173,3±3,4* [#]	218,4±3,8* [#]	34,5±1,5
Eubacterium/ Cl. Coocoides	4643,2±24,3*	4153±19,7* [#]	3476,5±21,5* [#]	6565,7±71,4
Eubacterium	31,4±1,3*	27,4±1,5* [#]	24,8±1,2* [#]	75,6±2,5
Peptostreptococcus anaerobius (Гр. 1)	383,5±3,9*	576,5±4,2* [#]	872,1±7,5* [#]	128,4±12,3
Clostridium perfringens	98,6±2,4*	448,2±7,6* [#]	836,2±9,3* [#]	304,7±28,7
Enterobacteriaceae (E. coli)	49,5±1,3*	56,7±1,5* [#]	64,8±1,4* [#]	0
Enterococcus	69,7±2,7*	192,9±4,6* [#]	342,4±3,9* [#]	132,7±9,3
Staphylococcus intermedius	489,3±11,9*	2375,5±28,3* [#]	4534,7±32,7* [#]	1612±98,4
Bacillus cereus	132,5±3,8*	196,3±3,2* [#]	281,4±2,9* [#]	101,9±8,7
Bacillus megaterium	4243,4±36,2*	4927,8±42,1* [#]	5632,7±39,7* [#]	3181,4±87,8
Mycobacterium/ Candida	152,6±3,7*	224,4±3,5*	287,3±3,4*	0

Примечание: * – различия у лиц из сборной группы пожарных относительно лиц из сборной группы контроля статистически достоверны $p < 0,05$; [#] – различия по сравнению с лицами из группы пожарных, имеющих концентрацию диоксинов липидов крови (WHO_{PCDD/F,PCB}-TEQ) ≤ 100 пг/г липидов, статистически достоверны, $p < 0,05$.

В тоже время у представителей пожарных, входящих в эту подгруппу (> 350 пг/г липидов имело n=43 пожарных) в составе их микробиоты

определялись достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели содержания микроорганизмов, относимых к условно-патогенной микрофлоре: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*), *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium/ Candida* в сравнении с представителями пожарных с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови, а также с представителями контрольной группы, представленной лицами других профессий.

При проведении дальнейшего исследования в контексте выявленного изменения состава микробиоты – дисбактериоза (преобладание в составе микробиоты представителей, относимых к условно-патогенной микрофлоре, над микроорганизмами, являющимися представителями нормальной микрофлоры) у всего контингента обследованных пожарных важным представляется изучить взаимосвязь формирования НАЖБП и факта развития дисбактериоза у пожарных с различиями в концентрации диоксинов в их крови. В таблице 19 представлены данные по выявленной взаимосвязи. Таблица 19 – Взаимосвязь формирования НАЖБП с содержанием диоксинов в крови ($WHO_{PCDD/F,PCB-TEQ}$) у сотрудников ГПС МЧС России, n/%

Обследованные лица	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Пожарные, n=121			Контроль, n=125
	≤ 100 пг/г липидов, n=41	101-350 пг/г липидов, n=37	> 350 пг/г липидов, n=43	≤ 55 пг/г липидов, n=125
Все сотрудники ГПС (сборная группа – пожарные), n=121	41/34	37/30	43/36	125/100
Выявившие дисбактериоз, n=121	16/13	25/21	62/52	30/24
Страдающие НЖБП пожарные (подгруппа – пожарные 2), n=63	14/11	18/14	31/25	65/52
Страдающие НЖБП (подгруппа – пожарные 2) с дисбактериозом, n=52	10/8	13/11	29/24	21/17

Среди всей группы наблюдаемых пожарных концентрация диоксинов липидов крови превышала 350 пг/г липидов у 36 % обследованных лиц, у 30 % обследованных лиц была определена концентрация диоксинов в диапазоне от 101 до 350 пг/г липидов и у 34 % обследованных лиц была определена концентрация диоксинов менее 100 пг/г липидов.

Среди пожарных с клиническими признаками НАЖБП концентрация диоксинов выше 350 пг/г липидов определялась у 25 % обследованных лиц, у 14 % обследованных лиц была определена концентрация диоксинов в диапазоне от 101 до 350 пг/г липидов и у 11 % обследованных лиц была определена концентрация диоксинов менее 100 пг/г липидов. У обследованных лиц, которые не подвергались воздействию продуктов горения (сборная группа обследованных – контроль), концентрация диоксинов липидов крови составила менее 55 пг/г липидов у 100 % обследованных.

Дисбактериоз, диагностированный в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003, определялся у 104 пожарных, что составило 86 %, из них 52 % приходилось на пожарных с концентрацией диоксинов выше 350 пг/г липидов, 21 % – на пожарных с концентрацией от 101 до 350 пг/г липидов и 13 % – на пожарных с концентрацией менее 100 пг/г липидов.

Среди пожарных, у которых НАЖБП также сопровождалось формированием дисбактериоза, это явление наблюдалось у 43% от обследуемой всей группы пожарных, на 9% меньше всей подгруппы с НАЖБП. Среди пожарных с высокой концентрацией диоксинов липидов крови (> 350 пг/г липидов) подавляющее большинство страдали дисбактериозом, только у 2 человек из наблюдаемых больных с НАЖБП не определялся дисбактериоз.

Для выяснения состояния микробиоты у лиц с дисбактериозом попытались определить у входивших в подгруппы контингента обследованных лиц количество микробных маркеров аэробных или

факультативных грамположительных кокков. Полученные данные по оценке спектра перечисленных групп микроорганизмов представлены в таблице 20.

Анализ количественного содержания в крови обследованных лиц микробных маркеров, характеризующих различные группы микроорганизмов, показал ряд достоверных отличий в подгруппах обследованного контингента (табл. 18). Так, у пожарных, страдающих НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1), было отмечено в сравнении со страдающими тем же заболеванием представителями других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) и со здоровыми. пожарными (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания в крови количества микробных маркеров аэробных или факультативных грамположительных кокков. Обращает на себя внимание тот факт, что у здоровых пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) также наблюдалось достоверное увеличение микробных маркеров аэробных или факультативных грамположительных кокков относительно здоровых лиц других профессий (подгруппа обследованных лиц – контроль 2). При этом надо отметить, что ряд показателей состава микробиоты выходил за границы референсных значений.

Таблица 20 – Оценка содержания микробных маркеров аэробных или факультативных Гр(+) кокков у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, $M \pm m$

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
Streptococcus (опальные)	362,4 $\pm$ 6,8* [#]	224,5 $\pm$ 5,1 [#]	141,5 $\pm$ 2,7*	57,1 $\pm$ 1,4
Staphylococcus intermedius	4223,7 $\pm$ 32,7* [#]	2682,7 $\pm$ 27,4 [#]	527,3 $\pm$ 4,6*	542,4 $\pm$ 8,5
Enterococcus	312,4 $\pm$ 4,8* [#]	214,6 $\pm$ 1,3 [#]	72,7 $\pm$ 2,5*	51,7 $\pm$ 1,2
Streptococcus mutans	5218,3 $\pm$ 21,5* [#]	2048,2 $\pm$ 23,8 [#]	1432,6 $\pm$ 22,4*	198,9 $\pm$ 3,1

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП (подгруппа – контроль 1) статистически достоверны, $p < 0,05$; [#] – различия относительно лиц из подгруппы пожарных без заболеваний ЖКТ (подгруппа – пожарные 2) статистически достоверны, $p < 0,05$.

Дополнительно для выяснения характера дисбактериоза у лиц, входивших в подгруппы контингента обследованных, определяли количество микробных маркеров анаэробных микроорганизмов. Полученные данные по оценке спектра данной группы микроорганизмов в подгруппах обследованных лиц представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Оценка содержания микробных маркеров анаэробных микроорганизмов у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, $M \pm m$

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
<i>Actinomyces viscosus</i>	2132,6 $\pm$ 18,4* [#]	1844,5 $\pm$ 23,5*	178,5 $\pm$ 2,3*	89,4 $\pm$ 1,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	836,4 $\pm$ 5,4* [#]	72,1 $\pm$ 1,4*	541,3 $\pm$ 1,3*	112,4 $\pm$ 1,6
<i>Bacteroides hypermegas</i>	248,7 $\pm$ 4,2* [#]	42,5 $\pm$ 1,1*	172,3 $\pm$ 2,7*	36,5 $\pm$ 1,4
<i>Bifidobacterium</i>	1489,2 $\pm$ 21,5* [#]	4631,3 $\pm$ 18,3*	1978,2 $\pm$ 23,6*	6243,4 $\pm$ 19,5
<i>Butyrivibrio/ Cl/ fimetorum</i>	3142,4 $\pm$ 12,3*	2437,2 $\pm$ 16,4*	1024,6 $\pm$ 9,6	-
<i>Cl. Difficile</i>	689,4 $\pm$ 3,7 [#]	492,2 $\pm$ 7,6*	298,7 $\pm$ 5,4	128,7 $\pm$ 6,5
<i>Clostridium hystoliticum</i>	862,5 $\pm$ 14,3* [#]	82,3 $\pm$ 2,3*	378,4 $\pm$ 13,4*	-
<i>Clostridium perfringens</i>	752,2 $\pm$ 14,3* [#]	579,1 $\pm$ 9,3*	142,4 $\pm$ 3,2*	24,7 $\pm$ 2,1
<i>Clostridium ramosum</i>	4126,3 $\pm$ 37,2* [#]	2372,4 $\pm$ 23,7*	3825,3 $\pm$ 27,3*	841,4 $\pm$ 5,7
<i>Eubacterium</i>	26,7 $\pm$ 1,1* [#]	72,3 $\pm$ 2,5*	28,3 $\pm$ 1,4*	79,5 $\pm$ 2,4
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	524,1 $\pm$ 6,3* [#]	292,2 $\pm$ 5,6*	334,5 $\pm$ 4,7*	128,5 $\pm$ 3,1
<i>Eubacterium moniliforme</i> sbsp	6542,5 $\pm$ 58,6	3218,5 $\pm$ 37,4	0,0	0,0
<i>Eubacterium/Cl. Coocoides</i>	3824,3 $\pm$ 34,6	5916,7 $\pm$ 53,7	4482,0 $\pm$ 23,6	7214,4 $\pm$ 31,5
<i>Fusobacterium/ Haemophylus</i>	187,4 $\pm$ 3,7* [#]	45,2 $\pm$ 1,4	152,8 $\pm$ 2,4	24,1 $\pm$ 1,2

Таблица 21 – Продолжение

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр. 1)	756,1 $\pm$ 11,4 [#]	256,0 $\pm$ 6,5	421,5 $\pm$ 4,1	0,0
<i>Porphyromonas</i>	189,4 $\pm$ 3,8 ^{*#}	525,7 $\pm$ 4,3	72,1 $\pm$ 2,4	36,8 $\pm$ 1,4
<i>Prevotella</i>	24,1 $\pm$ 0,7	82,3 $\pm$ 2,1	19,3 $\pm$ 1,6	32,6 $\pm$ 0,9
<i>Propionibacterium</i>	1734,2 $\pm$ 4,7 ^{**}	293,6 $\pm$ 8,2	1245,1 $\pm$ 7,3 [*]	97,12 $\pm$ 4,1
<i>Propionibacterium acnes</i>	182,3 $\pm$ 2,7 ^{*#}	0,0	214,5 $\pm$ 3,2	0,0
<i>Propionibacterium jensenii</i>	952,4 $\pm$ 5,4	398,7 $\pm$ 3,6	724,3 $\pm$ 2,4 [*]	218,4 $\pm$ 2,3
<i>Propionibacterium</i> spp. (P. freuden)	986,4 $\pm$ 2,4 ^{*#}	4125,3 $\pm$ 18,6	1746,2 $\pm$ 6,5	4536,8 $\pm$ 28,4
<i>Ruminococcus</i>	1745,2 $\pm$ 12,3 ^{*#}	426,3 $\pm$ 14,5	1264,5 $\pm$ 13,4	352,4 $\pm$ 11,6
<i>Actinomycetales</i>	286,5 $\pm$ 2,7 [*]	1234,6 $\pm$ 4,1	318,4 $\pm$ 2,6 [*]	1190 $\pm$ 21,3

Примечание: * – различия относительно лиц из подгруппы контроля с НАЖБП статистически достоверны, $p < 0,05$; # – различия относительно лиц из подгруппы пожарных без заболеваний ЖКТ статистически достоверны, $p < 0,05$.

Данные, представленные в таблице 21, свидетельствуют, что увеличение количества микробных маркеров условно-патогенной флоры у всех пожарных, происходит в основном за счет анаэробных микроорганизмов. При исследовании состава пристеночной микробиоты в крови у всех обследуемых пожарных (подгруппы обследуемых лиц – пожарные 1 и пожарные 2) обнаружено увеличение общего количества микробных маркеров более чем на 35 %, относительно обследуемых лиц из подгрупп, представленных лицами других профессий (подгруппы обследуемых лиц – контроль 1 и контроль 2). При этом у всех обследуемых пожарных количество условно-патогенной микрофлоры возросло более чем в 2 раза. Так же по ряду показателей дисбактериоза отмечается достоверное повышение условно-патогенной микрофлоры у пожарных с НАЖБП

(подгруппа обследованных – пожарные 1) по сравнению с больными НАЖБП среди представителей других профессий (подгруппа обследованных – контроль 1).

Стоит отметить также достоверное снижение некоторых типов условно-патогенной микрофлоры у пожарных относительно как больных НАЖБП лиц (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), так и здоровых (подгруппа обследованных лиц – контроль 2), относящихся к представителям других профессий. В этом контексте прослеживается явная тенденция к снижению микробных маркеров *Bifidobacterium* у здоровых пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2) относительно здоровых лиц других профессий (подгруппа обследованных – контроль 2).

Привлекают внимание также разнонаправленные изменения в составе кишечной пристеночной микробиоты: снижение количества *Bifidobacterium*, *Actinomycetales* у пожарных с НАЖБП (подгруппа обследованных – пожарные 1) относительно больных НАЖБП из контрольной группы (подгруппа обследованных лиц – контроль 1) и в тоже время повышение количества *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides hypermegas* и *Ruminicoccus* у лиц, принадлежащих к аналогичным подгруппам сравнения.

Дополнительно для характеристики выраженности дисбактериоза микробиоты у лиц, входивших в подгруппы контингента обследованных, определяли количество микробных маркеров аэробных или факультативных Гр (+) и Гр (–) палочек. Полученные результаты оценки дисбактериоза этого типа иллюстрируют данные представленные в таблицах 22 и 23.

Результаты проведенной оценки содержания микробных маркеров аэробных или факультативных Гр (+) палочек (табл. 22) свидетельствуют, что страдающие НАЖБП пожарные (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) имеют достоверно более высокие ($p < 0,05$) показатели микробных маркеров аэробных или факультативных Гр (+) палочек: *Bacillus cereus*, *Rhodococcus*, *Bacillus megaterium* как относительно больных НАЖБП из подгруппы контроля (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), так и

относительно здоровых пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2).

Таблица 22 – Оценка содержания микробных маркеров аэробных или факультативных Гр (+) палочек у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, $M \pm m$

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
<i>Bacillus cereus</i>	252,2 $\pm$ 2,5* [#]	182,4 $\pm$ 6,5	156,7 $\pm$ 4,9	21,8 $\pm$ 1,2
<i>Nocardia</i> (14:1d11)	252,9 $\pm$ 7,5* [#]	281,1 $\pm$ 7,3	196,2 $\pm$ 6,7	263,4 $\pm$ 3,1
<i>Nocardia asteroides</i>	326,8 $\pm$ 2,9*	482,6 $\pm$ 4,3	512,8 $\pm$ 5,6	468,5 $\pm$ 8,2
<i>Lactobacillus</i>	3225,3 $\pm$ 8,6*	5283,3 $\pm$ 6,2	3615,4 $\pm$ 7,4	6834,4 $\pm$ 3,6
<i>Rhodococcus</i>	527,4 $\pm$ 134,8*	286,5 $\pm$ 8,2	295,4 $\pm$ 6,3	482,3 $\pm$ 3,7
<i>Bacillus megaterium</i>	5236,5 $\pm$ 42,9* [#]	3982,4 $\pm$ 23,4	4621,6 $\pm$ 34,1	2380,4 $\pm$ 27,4

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичной КГ; [#] – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых пожарных

Обращает на себя внимание достоверное снижение ($p < 0,05$) показателя числа *Lactobacillus* у пожарных (подгруппы обследованных лиц – пожарные 1 и пожарные 2) относительно у лиц, входящих в соответствующие подгруппы обследованных других профессий (подгруппы обследованных лиц – контроль 1 и контроль 2).

Результаты проведенной оценки содержания микробных маркеров аэробных или факультативных Гр (–) палочек (табл. 21) свидетельствуют, что страдающие НАЖБП пожарные (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) имеют достоверно более высокие ($p < 0,05$) значения маркеров некоторых микроорганизмов (*Helicobacter pylori*, h 18; *Enterobacteriaceae* /*E. coli*/) как относительно больных НАЖБП из подгруппы контроля (подгруппа обследованных лиц – контроль 1), так и относительно здоровых пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2).

Таблица 23 – Оценка содержания микробных маркеров аэробных или факультативных Гр (-) палочек у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, $M \pm m$

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
<i>Achromobacter</i>	156,4 $\pm$ 2,4 ^{##}	162,5 $\pm$ 1,7	148,2 $\pm$ 1,2	52,3 $\pm$ 1,7
<i>Campylobacter mucosalis</i>	232,4 $\pm$ 3,2	126,3 $\pm$ 1,4	57,5 $\pm$ 1,1	44,8 $\pm$ 1,6
<i>Helicobacter pylori</i> , h 18	176,4 $\pm$ 2,5 ^{*#}	26,2 $\pm$ 2,7	124,8 $\pm$ 3,5 [*]	17,5 $\pm$ 0,9
<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i>)	59,7 $\pm$ 1,3 ^{*##}	0	52,7 $\pm$ 1,5 [*]	0

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичной КГ; # – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых пожарных

Для более полной характеристики изменений состояния пристеночной кишечной микробиоты у обследованного контингента лиц было необходимо провести анализ содержания маркеров некоторых видов грибов, вирусов и других актуальных микроорганизмов.

Результаты анализа содержания маркеров грибов, вирусов и других микроорганизмов в составе микробиоты, которые представлены в таблице 24, свидетельствуют о достоверно более высоких ($p < 0,05$) показателях содержания у пожарных с НАЖБП (подгруппа обследуемых лиц – пожарные 1) таких микроорганизмов как *Mycobacterium/Candida*, *Streptomyces spp*, *Pseudonocardia spp*; Микроскопических грибов, продуцирующих кампестерол и ситостерол) чем у больных НАЖБП, относящихся к лицам других профессий (подгруппа обследуемых лиц – контроль 1) из подгруппы контроля. При этом показатели содержания вышеперечисленных микроорганизменных маркеров у пожарных с НАЖБП также достоверно выше, чем у здоровых пожарных.

Таблица 24 – Оценка содержания микробных маркеров грибов, вирусов и прочих микроорганизмов у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, $M \pm m$

Показатель, кл/г $\times 10^5$	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол	1562,3 $\pm$ 23,6*	464,3 $\pm$ 25,4	1254,6 $\pm$ 31,8	637,2 $\pm$ 27,5
Микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол	764,4 $\pm$ 26,5*	242,4 $\pm$ 19,7 [#]	518,6 $\pm$ 23,7	184,3 $\pm$ 9,2
Mycobacterium/ Candida	264,5 $\pm$ 3,5*	0,00 ^{##}	182,5 $\pm$ 4,2	0,00
Streptomyces spp	1825,8 $\pm$ 32,6*	256,4 $\pm$ 14,3 [#]	1687,3 $\pm$ 41,5*	189,6 $\pm$ 12,4
Pseudonocardia spp	512,57 $\pm$ 8,9*	97,5 $\pm$ 7,4	482,6 $\pm$ 12,5	72,9 $\pm$ 3,2
Herpes	582,6 $\pm$ 12,4*	282,3 $\pm$ 8,9	497,7 $\pm$ 14,7	126,4 $\pm$ 7,6

Примечание – * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичной КГ; [#] - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых пожарных.

В тоже время у здоровых пожарных (подгруппа обследуемых лиц – пожарные 2) показатели содержания микробных маркеров достоверно выше, чем у больных НАЖБП из контрольной подгруппы (подгруппа обследуемых лиц – контроль 1), а также здоровых лиц из контрольной подгруппы (подгруппа обследуемых лиц – контроль 2). Это свидетельствует о том, что воздействие токсичных продуктов горения на пристеночную кишечную микробиоту пострадавших от них пожарных более значимо в контексте вызываемого этим воздействием дисбиоза, чем последствия имеющего место при НАЖБП жирового перерождения печеночной паренхимы на микробиологическое состояние микробиоты.

Таблица 25 – Распространенность изменения содержания микробных маркеров микрофлоры (ОСТ 91500.11.0004-2003) у лиц, входящих в подгруппы обследованного контингента, %

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
Доля обследованных лиц, продемонстрировавших снижение содержания микробных маркеров нормальной микрофлоры в крови у представителя обследованного контингента				
Bifidobacterium	62	12	46	0
Lactobacillus	58	18	43	0
Eubacterium/ Cl. Coocoides	48	12	24	0
Eubacterium	51	0	47	0
Доля обследованных лиц, продемонстрировавших повышение содержания микробных маркеров условно-патогенной микрофлоры в крови у представителя обследованного контингента				
Bacteroides fragilis	32	0	21	0
Fusobacterium/ Haemophylus	23	6	12	2
Clostridium perfringens	57	41	32	1
Eubacterium	0	5	4	6
Peptostreptococcus anaerobius (Гр. 1)	72	36	63	0
Enterobacteriaceae (E. coli)	26	0	21	0
Enterococcus	7	0	0	0
Staphylococcus intermedius	72	48	0	0
Bacillus cereus	67	52	36	0
Bacillus megaterium	81	32	29	3
Mycobacterium/ Candida	72	0	49	0

Так же обращает на себя внимание и повышенная вирусная нагрузка (Herpes) у пожарных, входящих в обе подгруппы подвергнувшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения лиц.

В контексте анализа распространенности отмеченных проявлений дисбиоза среди контингента обследованных лиц дополнительно исследовали распространение сниженного содержания относимых к нормальной микробиоте микроорганизмов и повышенного содержания относимых к условно-патогенной микробиоте микроорганизмов среди всех обследованных лиц: страдающих и не страдающих НАЖБП и подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию токсичных продуктов горения. Данные, представленные в таблице 25, иллюстрируют полученные результаты.

Анализ представленных в таблице 25 данных показывает факт распространения сниженного содержания представителей нормальной микробиоты у всех обследованных лиц, подвергавшихся воздействию токсичных продуктов горения (подгруппы обследованных – пожарные 1 и пожарные 2). Так, обращает на себя внимание снижение численности микробных маркеров *Bifidobacterium*, *Eubacterium/Cl. Coocoides* и *Lactobacillus* в крови пожарных как с НАЖБП (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1), так и без заболеваний ЖКТ (подгруппа обследованных лиц – пожарные 2).

Также установлено, что более чем у половины страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) повышено общее количество микробных маркеров в крови. При этом основные изменения состава микробиоты происходят за счет увеличения в спектре микроорганизмов, формирующих состав микробиоты, представляющих условно-патогенную флору микроорганизмов на фоне снижения в спектре микробиоты представителей нормальной микрофлоры. У подавляющего большинства страдающих НАЖБП пожарных (подгруппа обследованных лиц – пожарные 1) было выявлено повышение концентрации микробиологических маркеров таких относимых к условно-патогенным представителей семейств микроорганизмов, как *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*

anaerobius, Enterobacteriaceae (E. coli), Staphylococcus intermedius, Bacillus cereus, Bacillus megaterium, Mycobacterium/Candida.

3.5 Результаты дополнительной статистической обработки

3.5.1 Двухфакторный дисперсионный анализ

По степени чувствительности к контролируемым факторам исследуемые показатели могут быть объединены в несколько групп (табл. 26):

- зависящие в основном от формирования НАЖБП (чувствительные к нарушениям углеводного и жирового обмена) – в порядке снижения детерминированности КА (0,97), АЛТ (0,93), ХС-ЛПВП (0,76), ХС (0,75), глюкоза (0,66);
- зависящие от особенностей деятельности (участие в тушении пожаров) – диоксины крови (0,97), сапрофитная микрофлора (0,91);
- зависящие преимущественно от случайных факторов (не зависящих от контролируемых факторов) – возраст (0,97), НЭЖК (0,65), ОТБ (0,44);
- зависящих от обоих контролируемых факторов примерно в равной степени (контролируемые факторы влияют независимо друг от друга, без выраженного взаимодействия) – инсулин, ИМТ;
- чувствительные к нарушениям метаболизма при комбинированном воздействии (взаимодействии): облигатная микрофлора, ХС-ЛПНП, АСТ, ИР, ТГ.

Таблица 26 – Оценка влияния контролируемых факторов и их взаимодействия на оцениваемые показатели обследуемых лиц (коэффициенты детерминации D)

Показатель	Фактор А	Фактор Б	Взаимодействие АБ	Неконтролируемые (случайные) факторы
Инсулин	0,40	0,46	0,10	0,01
АЛТ	0,93	0,07	0	0
АСТ	0,68	0,18	0,13	0,01
Глюкоза	0,66	0,08	0,01	0,25
ИР	0,58	0,27	0,08	0,07
ТГ	0,54	0,26	0,19	0,01
НЭЖК	0,02	0,08	0,25	0,65
ХС	0,75	0,03	0,21	0,01
ХС-ЛПВП	0,75	0,03	0,14	0,07
ХС-ЛПНП	0,48	0,11	0,40	0,01
КА	0,97	0,01	0	0,02
ИМТ	0,26	0,38	0,23	0,13
ОТБ	0,10	0,04	0,42	0,44
Диоксины	0,01	0,97	0,01	0,01
Облигатная микрофлора	0,53	0,02	0,44	0,01
Сапрофитная микрофлора	0,09	0,91	0	0
Возраст	0,01	0,01	0,01	0,97

Примечания: 1 – Коэффициент детерминации в факторном дисперсионном анализе характеризует степень влияния контролируемого фактора на исследуемый показатель, количественно равен доле вариативности (дисперсии) показателя, которая может быть объяснена влиянием контролируемого фактора

2. Контролируемые факторы – А – наличие НАЖБП, Б – участие в тушении пожаров

3. В связи с большой численностью групп (по 58 обследуемых в каждой) все коэффициенты детерминации являются высокодостоверными.

Таким образом, с целью дальнейшего анализа влияния фактора профессиональной деятельности целесообразно провести более детальный анализ влияния диоксинов и облигатной микрофлоры, а с целью анализа

формирования НАЖБП у пожарных также показателей, облигатная микрофлора, ХС-ЛПНП, АСТ, ИР, ТГ.

3.5.2 Анализ роли диоксинов

Так как двухфакторный дисперсионный анализ показал, что уровень диоксинов в крови высокодостоверно ($p=7 \cdot 10^{-285}$) и практически полностью (коэффициент детерминации $D=0,97$) зависит от характера деятельности обследуемых лиц, был выполнен частотный анализ встречаемости значений их концентрации в 2 группах – пожарных и иных специалистов (рис. 1).

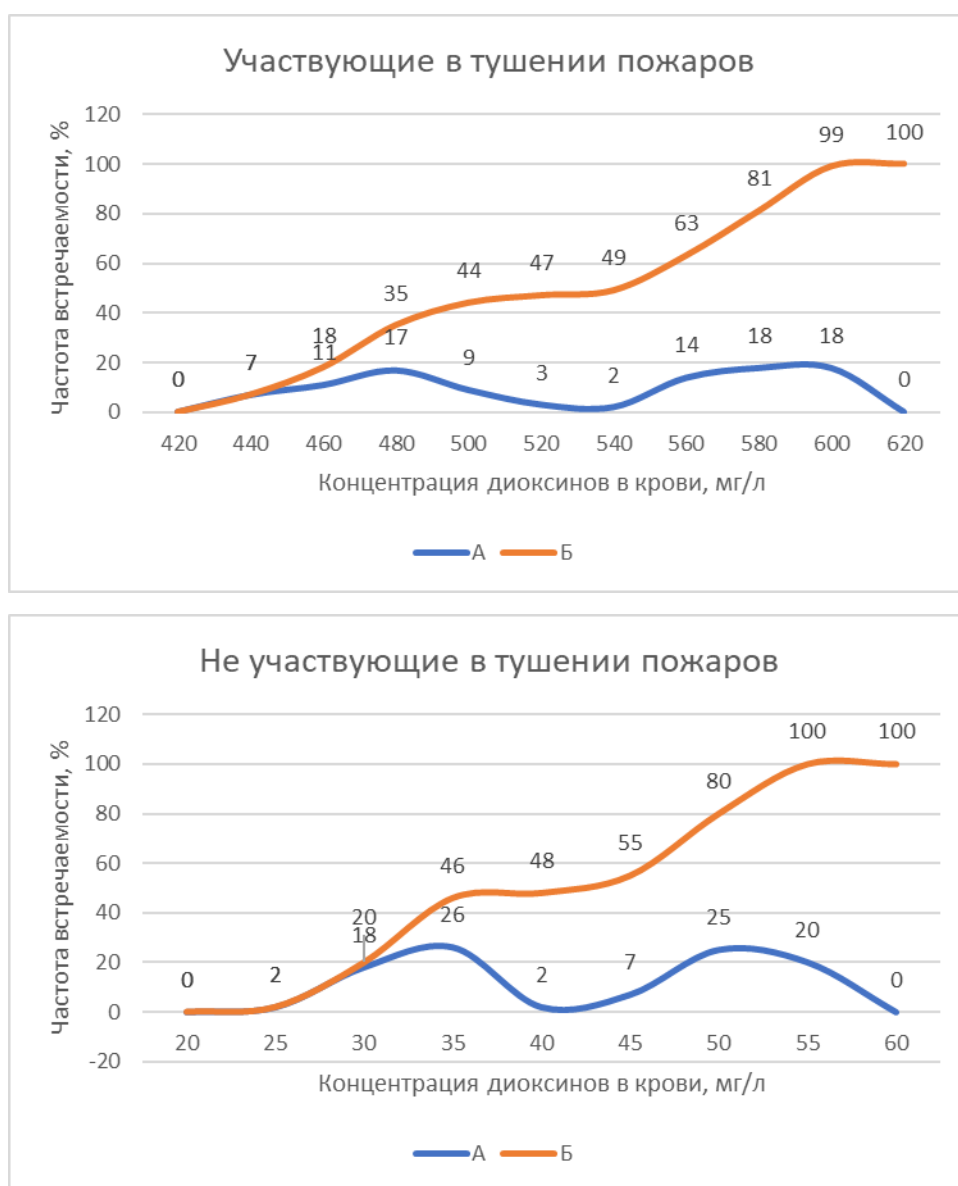


Рисунок 1 – Частотные (А) и кумулятивные (Б) кривые встречаемости значений концентрации диоксинов в крови обследуемых лиц.

Данные рисунка 1 показывают, что диапазон значений концентрации диоксинов в группах участвующих и не участвующих в тушении пожаров принципиально отличается – у участников тушения пожаров он в 10 и более раз выше, что свидетельствует о принципиально важной роли диоксиноподобных продуктов горения в характеристике профессиональных вредностей участников тушения пожаров. Кроме того, обращает на себя внимание, что в обеих группах частотные кривые имеют двугорбый вид, причем правая волна, относящаяся к более высоким значениям уровня диоксинов, исключительно (в 100% случаях) связана с обследуемыми с диагностированной жировой патологией печени. Однофакторный дисперсионный анализ показал статистическую значимость наличия НАЖБП в повышении концентрации диоксинов в крови (табл. 27), что, с учетом высокой липотропности этих соединений, подтверждает формирование у таких лиц жирового депо диоксинов.

Таблица 27 – Влияние фактора формирования НАЖБП на уровень концентрации диоксинов в крови (однофакторный дисперсионный анализ).

Группа	Центроиды подгрупп (мг/л)		Коэффициент детерминации D=	Уровень значимости, p=	Эффект влияния, %
	без НАЖБП	с НАЖБП			
Не участвующие в тушении	31	46	0,91	$4 \cdot 10^{-66}$	+61
Участвующие в тушении	465	571	0,88	$8 \cdot 10^{-58}$	+22

Таким образом, полученные данные показывают, что внутри каждой подгруппы обследованных лиц, участвующих или не участвующих в

тушении пожаров, по отдельности, факт наличия жирового повреждения печени является значимым для накопления диоксинов в организме.

Для количественной оценки степени влияния диоксинов на метаболические процессы в организме был выполнен однофакторный дисперсионный анализ. Для этого было необходимо разделить обследованных лиц на 3 подгруппы по уровню концентрации диоксинов в крови (с низкой, средней и высокой концентрацией). Границы разделения на подгруппы были определены методом S-образного шкалирования по кумулятивным кривым частотного распределения (рис. 1). В соответствии со свойствами нормального распределения случайной величины такими границами являются точки перегиба кумулятивной кривой в районе значений частот 16% и 84%, т.е. в группе участников тушения пожаров границей низкого и среднего уровня может считаться значение 460 мг/л, а между средним и высоким уровнем – 580 мг/л. Аналогично для группы лиц, не участвующих в тушении пожаров, такими границами будут значения 30 и 52 мг/л. Так как методики оценки упруго-эластических свойств ткани печени и тонуса желчевыводящих путей проводились только в группе обследуемых с жировой болезнью печени, то оценка влияния диоксинов на эти показатели проводилась только в соответствующей группе лиц, участвовавших в тушении пожаров. Результаты дисперсионного анализа значимости контролируемого фактора «уровень диоксинов в крови» представлены в таблице 28.

Данные табл. 28 показывают, что наиболее выраженное негативное влияние накопление диоксинов в организме оказывает на уровень инсулинорезистентности, цитолиз гепатоцитов, жировой обмен и кишечную микрофлору. Важно, что уровень печеночных трансаминаз в группе обследованных не только с высоким, но и средним (фактически – умеренно повышенным) уровнем диоксинов в крови превышает референсные значения для практически здоровых людей, что свидетельствует о наличии у них биохимических маркеров повреждения печени. Значения индекса инсулинорезистентности для центроида группы с высоким уровнем диоксина

в крови находится на верхнем уровне референсного интервала, а следовательно, для большей части входящих в нее лиц также будет отмечаться инсулинорезистентность, что закономерно отражается в межгрупповой динамике уровня глюкозы крови.

Таблица 28 – Влияние повышения концентрации диоксинов в крови на исследуемые показатели метаболизма (однофакторный дисперсионный анализ, контролируемый фактор – «уровень диоксинов в крови», сортировка по убыванию степени влияния)

Показатель	Центроиды групп			D=	p=	Эффект высокого уровня, %
	Н	С	В			
ИР	1,8	2,4	2,7	0,41	$3 \cdot 10^{-14}$	+52
Глюкоза	3,5	4,4	4,9	0,39	$2 \cdot 10^{-13}$	+37
АЛТ	32	52	69	0,37	$2 \cdot 10^{-12}$	+113
АСТ	36	42	47	0,37	$2 \cdot 10^{-12}$	+30
ХС	4,9	5,5	5,9	0,37	$2 \cdot 10^{-13}$	+21
ХС-ЛПВП	3,64	2,54	1,61	0,37	$2 \cdot 10^{-12}$	-56
Облигатная микрофлора	9217	8778	8401	0,37	$2 \cdot 10^{-12}$	-9
Усл.патогенная микрофлора	10425	11268	11962	0,36	$2 \cdot 10^{-12}$	+15
КА	0,35	1,61	2,67	0,36	$2 \cdot 10^{-13}$	+670
ТГ	2,3	2,5	2,6	0,29	$2 \cdot 10^{-9}$	+13
Инсулин	11,3	11,9	12,6	0,27	$1 \cdot 10^{-8}$	+11
ХС-ЛПНП	2,44	2,51	2,56	0,26	$1 \cdot 10^{-8}$	+5
НЭЖК	0,92	0,88	0,78	0,18	$6 \cdot 10^{-6}$	-16
ОТБ	1,03	0,95	0,93	0,11	$8 \cdot 10^{-4}$	-5
ИМТ	25,1	25,1	25,5	0,01	0,72	+1
Эласто	8,1	8,1	8,1	0	0,95	0
ДУХГ	1,4	1,4	1,4	0	0,95	0

Примечание: цветом выделены значения, выходящие за референсный диапазон

На комплекс показателей жирового обмена высокий уровень диоксинов в крови оказывает умеренное по выраженности негативное действие, проявляющееся повышением содержания триглицеридов, общего холестерина и коэффициента атерогенности, и более заметным снижением уровня липопротеинов высокой плотности. Однако значения показателей при этом остаются в референсном диапазоне, что позволяет рассматривать эти изменения как неблагоприятный метаболический фон, а повышение уровня диоксинов – как фактор риска развития дислипотеинемии и атеросклеротических поражений. Самостоятельное значение с точки зрения патогенеза нарушений липидного обмена может иметь выявленный факт снижения у пожарных с повышенным содержанием диоксинов в крови уровня незатерифицированных жирных кислот (в среднем на 16% по сравнению с группой с более низкими значениями диоксинов). Такое снижение, может быть, как связано как с нарушением их образования в ходе липолиза в жировой ткани, так и повышенной утилизацией свободных жирных кислот в окислительных реакциях в печени. Однако, с учетом наличия признаков активации в печени процессов цитолиза, последний вариант представляется маловероятным.

Ряд показателей (Индекс массы тела, эластичность тканей печени, тонуса желчевыводящих путей) оказались нечувствительными к воздействию повышенного уровня диоксинов крови.

Обращает на себя внимание установленное негативное влияние повышенного уровня диоксинов в организме на состояние микробиоты кишечника – рост представленности условно-патогенной микрофлоры (на 15%) при снижении количества облигатной (на 9%). Возникающий при этом кишечный дисбиоз может рассматриваться как патогенетический фактор развития вторичных метаболических нарушений (снижение синтеза витаминов, усвоения олигосахаридов и насыщенных жирных кислот), трофики энтероцитов и повышения проницаемости энтерогематического барьера для эндотоксинов и аллергенов, индукции образования

провоспалительных цитокинов и иммунных реакций как локального, так и системного уровня.

Корреляционный анализ (табл. 29) показал, что исследуемые показатели в основном образует тесно коррелирующую структуру, из которой выпадают 2 показателя, характеризующие степень ожирения (ИМТ, ОТБ). Наиболее тесные (более 0,90) связи, характеризующие практически линейные уравнения, с концентрацией диоксина в крови имеют такие показатели, как печеночные трансаминазы АЛТ и АСТ, маркеры дислипидемии (с положительным знаком - коэффициент атерогенности, холестерин, с отрицательным знаком – липопротеины высокой плотности), а также представленность облигатных (отрицательная связь) и условно-патогенных (положительная связь) кишечных микроорганизмов. Несколько менее выраженные связи (коэффициенты корреляции в диапазоне 0,75-0,88) характерны для взаимосвязи диоксинов с блоком показателей углеводного (инсулин, глюкоза, индекс инсулинорезистентности – все положительные) и липидного (триглицериды, липопротеины низкой плотности – положительные, неэтерифицированные жирные кислоты – отрицательные) обмена.

Таблица 29 – Матрица корреляционных связей исследуемых показателей в группе лиц, участвующих в тушении пожаров

	<i>Диоксины</i>	<i>Инсулин</i>	<i>АлАТ</i>	<i>Гл</i>	<i>ТГ</i>	<i>ИР</i>	<i>АсАТ</i>	<i>НЭЖК</i>	<i>ХС</i>	<i>ЛПВП</i>	<i>ЛПНП</i>	<i>КА</i>	<i>ИМТ</i>	<i>ОТБ</i>	<i>облиг т</i>	<i>ус. пат</i>
Диоксины	1,00															
Инсулин	0,78	1,00														
АлАТ	0,94	0,85	1,00													
Гл	0,75	0,62	0,75	1,00												
ТГ	0,86	0,78	0,91	0,69	1,00											
ИР	0,84	0,81	0,85	0,96	0,78	1,00										
АсАТ	0,94	0,85	1,00	0,74	0,92	0,85	1,00									
НЭЖК	-0,56	-0,60	-0,61	-0,39	-0,57	-0,51	-0,60	1,00								
ХС	0,94	0,85	1,00	0,74	0,92	0,85	0,99	-0,61	1,00							
ЛПВП	-0,94	-0,85	-1,00	-0,74	-0,91	-0,85	-1,00	0,61	-1,00	1,00						
ЛПНП	0,85	0,77	0,89	0,65	0,83	0,76	0,90	-0,50	0,89	-0,89	1,00					
КА	0,94	0,85	1,00	0,74	0,91	0,85	1,00	-0,61	1,00	-1,00	0,89	1,00				
ИМТ	0,08	0,08	0,12	0,10	0,03	0,11	0,12	-0,11	0,11	-0,11	0,14	0,11	1,00			
ОТБ	-0,50	-0,48	-0,56	-0,49	-0,49	-0,53	-0,55	0,38	-0,55	0,56	-0,43	-0,56	-0,06	1,00		
Облиг ат. мф	-0,93	-0,84	-0,99	-0,73	-0,90	-0,84	-0,99	0,61	-0,99	0,99	-0,88	-0,99	-0,14	0,56	1,00	
Ус.пат . мф	0,93	0,84	0,99	0,72	0,90	0,83	0,99	-0,61	0,99	-0,99	0,89	0,99	0,11	-0,54	-0,98	1

Самостоятельного анализа заслуживают взаимосвязи концентрации диоксинов с показателями кишечного микробиома. Хорошо известной является отрицательная корреляционная взаимосвязь между количеством облигатной и условно-патогенной флоры. Подавление облигатной микрофлоры создает условия для приоритетной колонизации кишечника условно-патогенной флорой, которая, в свою очередь, начинает тормозить размножение функционально полезных облигатных для кишечника микроорганизмов. В то же время, выраженная отрицательная корреляционная связь (-0,93) между представленностью облигатной микрофлоры и диоксинами является новой. Она может отражать способность диоксинов подавлять размножение облигатных кишечных микроорганизмов, что в свою очередь, будет способствовать росту условно-патогенной флоры. Следовательно, в схемы лечения пациентов, имевших длительный контакт с токсичными продуктами горения в очагах пожаров, целесообразно включать пробиотические лекарственные средства для восстановления угнетенных функций микробиоты кишечника. Вспомогательную роль при этом может иметь включение в схемы питания пожарных дополнительно растительные масла с высоким содержанием НЭЖК и компоненты, стимулирующие образование липопротеинов высокой плотности (полиненасыщенные жирные кислоты, лецитин), так как насыщение ими организма положительно коррелирует с представленностью облигатной кишечной микрофлоры и отрицательно – с представленностью условно-патогенной. Кроме того, в силу отрицательных корреляционных связей, в данной ситуации можно предполагать и снижение инсулинорезистентности и уровня цитолитических трансаминаз.

3.6 Разработка прогностических алгоритмов формирования и клинического течения НАЖБП у пожарных и лиц других профессий

Результаты, полученные при анализе лабораторных и инструментальных показателей пожарных и лиц других профессий, свидетельствуют о наличии, по крайней мере, двух различных механизмов формирования НАЖБП. Первый, классический механизм, обусловлен превалированием влияния метаболических нарушений на фоне увеличения индекса массы тела. Второй механизм обусловлен преобладанием в патогенезе влияния хронического воздействия экотоксикантов, содержащихся в составе продуктов горения и поступающих в организм пожарных при выполнении ими профессиональных задач по пожаротушению. Оценка клинических признаков процесса жировой дегенерации печени не всегда позволяет точно дифференцировать преобладающие механизмы формирования жирной печени. Определение превалирования пусковых механизмов будет способствовать правильному выбору медикаментозных средств более эффективной патогенетической терапии. Разработка прогностического алгоритма, с помощью которого по ряду признаков можно отнести жировую дегенерацию печени к превалированию метаболического или токсического механизма жировой трансформации печеночной паренхимы, выполнена с помощью использования общей методологии и конкретных способов проведения дискриминантного анализа.

Для разработки прогностического алгоритма, позволяющего относить по ряду рекомендуемых признаков конкретный клинический случай заболевания НАЖБП у контингента обследованных лиц к преимущественно развивающемуся по метаболическому или же токсическому механизму, провели дискриминантный анализ ряда показателей, которые описаны далее.

Анализ критериев липидного спектра, показателей биохимического гомеостаза клеток, антропометрических данных ожирения, параметров иммунного статуса и состояния пристеночной микробной ассоциации

кишечника показал, что из всех использованных при проведении исследования показателей и критериев для характеристики механизмов развития и углубления жировой дегенерации печени могут быть использованы шесть критериев: концентрация триглицеридов (ТГ), активность аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), коэффициент атерогенности (КА), индекс инсулинорезистентности (ИИР /НОМА-IR/), индекс массы тела (ИМТ) и критерий уровня облигатного микробиома (ОМ).

Таблица 30 – Средние показатели наиболее информативных признаков использованных в дискриминантной функции

Показатель	Группы и подгруппы обследованных лиц			
	Страдающие НАЖБП, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ, n=118	
	Пожарные 1, n=63	Контроль 1, n=65	Пожарные 2, n=58	Контроль 2, n=60
АлАТ, ЕД/л	68,7 ± 0,6 ^{#*}	59,6 ± 0,4	32,2 ± 0,6	21,2 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	2,62 ± 0,03 [*]	2,54 ± 0,03	2,37± 0,06	1,25± 0,03
ИИР /НОМА-IR/	5,12 ±0,06 [*]	5,96 ±0,04	3,79±0,05 [*]	2,32±0,06
КА	1,92±0,03 [*]	3,2±0,04	1,84±0,02	1,32± 0,05
ИМТ	25,4±2,6	36,3±4,2	24,5±2,5	26,6±3,1
Облигатная микрофлора, сумма	8524,5±52,7 ^{*#}	15932,7±61,4 [*]	10117,8±71,5 [*]	20342,7±83,6

Перечисленные наиболее информативные критерии были отобраны с использованием методов корреляционного анализа и уточнены с помощью методов дискриминантного анализа (основанного на применении для оценок критерия Лямбда Уилкса) (табл. 31).

Таблица 31 – Корреляционные взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей у обследованных лиц, страдающих НАЖБП

Показатель	АлАТ	ТГ	ИИР	КА	ИМТ	ОМ
АлАТ	1,00	0,73	-0,73	-0,64	-0,77	0,74
ТГ	0,73	1,00	-0,73	-0,71	-0,75	0,73
ИИР	-0,73	-0,73	1,00	0,63	0,75	-0,74
КА	-0,64	-0,51	0,63	1,00	0,59	-0,56
ИМТ	-0,77	-0,75	0,75	0,59	1,00	-0,77
ОМ	0,74	0,73	-0,74	-0,56	-0,77	1,00

Полученные взаимосвязи послужили основанием разработки алгоритма, позволяющего дифференцировать различные механизмы формирования и прогрессирования НАЖБП у обследованных лиц.

Для достижения этой цели использовали дискриминантный анализ, результаты проведения которого представлены данными, отраженными в таблице 32.

Таблица 32 – Итоги анализа дискриминантной функции переменных в модели для страдающих НАЖБП лиц

Показатель (критерий)	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ (1,121)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
АлАТ	0,003	0,773	35,618	0,000	0,976	0,024
ТГ	0,002	0,995	0,588	0,445	0,967	0,033
ИИР	0,002	0,991	1,090	0,299	0,938	0,062
КА	0,002	0,985	1,813	0,181	0,941	0,059
ИМТ	0,003	0,613	76,435	0,000	0,984	0,016
ОМ	0,003	0,712	48,995	0,000	0,962	0,038

Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у больных НАЖБП, свидетельствуют о наибольшем весовом вкладе уровня облигатного микробиома в выборе механизма формирования жировой дегенерации печени.

Результаты исследования, в частности, анализ корреляций между различными механизмами формирования НАЖБП и некоторыми показателями липидного спектра, биохимических показателей,

антропометрических данных и состояниями пристеночной микробной ассоциации кишечника позволили приступить к решению задачи по распределению рассматриваемых групп по ведущему этиологическому фактору НАЖБП.

Предположили, что существуют две или более совокупности различных параметров, и имеется возможность оперировать множеством выборочных наблюдений с использованием этих совокупностей параметров. Задача дискриминантного анализа состоит в построении с помощью этих выборочных наблюдений правила, позволяющего отнести каждое новое наблюдение (обследуемое лицо) к одной из имеющихся совокупностей.

С учетом цели настоящего исследования были рассмотрены две генеральные совокупности показателей, характеризующих морфофункциональное состояние организма обследованного контингента лиц. Для достижения поставленной цели выделены две генеральные совокупности, каждая из которых характеризует группу лиц с различными механизмами формирования НАЖБП. У лиц с жировой дегенерацией печени, входящих в одну из этих генеральных совокупностей, определялись показатели, ассоциированные с одним из ранее названных механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП. При их отборе учитывалась степень информативности (по величине t -критерия Стьюдента и корреляционным связям с внешним критерием). Задача заключалась в том, чтобы «разбить» пространство p -признаков на две области классифицирования.

Расчеты проводили при оценке дискриминантных функций с помощью специализированной программы «STATISTICA 10.0». Итоговые результаты дискриминантного анализа свидетельствуют о закономерном характере распределения страдающих неалкогольной жировой болезнью печени лиц в многомерном пространстве имеющихся признаков.

Значения коэффициентов дискриминантной функции для страдающих НАЖБП лиц представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Значения коэффициентов дискриминантных функций Фишера, для распознавания лиц, относимых к группе 1 (токсический механизм) и группе 2 (метаболический механизм), среди страдающих НАЖБП контингента обследованных лиц

Показатель	Значения коэффициентов	
	G_1:1 p=0,79219	G_2:2 p=0,80781
АлАТ	459,8	408,4
ТГ	7325,2	7175,3
ИИР	-203,0	-179,6
КА	337,1	369,4
ИМТ	215,2	285,8
ОМ	1,5	1,8
Константа	-34729,0	-36213,6

В варианте расчета дискриминантной функции информативность оказалась достаточно высокой – 75% ($p < 0.001$).

В данном случае:

1) $F(\text{tox}) = 459,8X_1 + 7325,2X_2 - 203,0X_3 + 337,1X_4 + 215,2X_5 + 1,5X_6 - 34729,0$ (для группы 1);

2) $F(\text{met}) = 408,4X_1 + 7175,3X_2 - 179,6X_3 + 369,4X_4 + 285,8X_5 + 1,8X_6 - 36213,6$ (для группы 2)

где X_1 – АлАТ

X_2 – ТГ

X_3 – ИИР

X_4 – КА

X_5 – ИМТ

X_6 – ОМ

При значении дискриминантной функции $F(\text{tox}) > F(\text{met})$, следует относить обследуемого к группе с преимущественно токсикологическими

механизмами формирования жировой дегенерации печени, и, наоборот, при $F(\text{met}) > F(\text{tox})$, – к группе лиц с преимущественно метаболическим механизмом формирования жировой дегенерации печени.

Разработанные решающие правила дифференциации групп с использованием показателей липидного спектра, биохимических показателей, антропометрических данных ожирения и критериев состояния пристеночной микробной ассоциации кишечника обеспечивает точность прогноза более 75%.

Для оценки информативности (диагностической значимости) полученных дискриминантных уравнений сформирована отдельная тестовая группа, в которой представлены больные НАЖБП, не включенные в обучающую выборку дискриминантного анализа. Диагноз определен по данным УЗИ (эластография) и уточнен по при помощи магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ).

Первый пациент, пожарный со стажем 9 лет, с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз II степени.

Таблица 34 – Показатели, используемые в дискриминантной функции 1 го пациента 1 из тестовой группы

Показатель		Значение
АлАТ, ЕД/л	X_1	71,2
ТГ, ммоль/л	X_2	2,31
ИИР /НОМА-IR/	X_3	5,09
КА	X_4	1,8
ИМТ	X_5	24,3
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	7345,6

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 71,2 + 7325,2 \times 2,31 - 203,0 \times 5,09 + 337,1 \times 1,8 + 215,2 \times 24,3 + 1,5 \times 7345,6 - 34729,0 = 30993,74;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 71,2 + 7175,3 \times 2,31 - 179,6 \times 5,09 + 369,4 \times 1,8 + 285,8 \times 24,3 + 1,8 \times 7345,6 - 36213,6 = 29597,07$$

$$F(\text{tox}) 30993,74 > F(\text{met}) 29597,07.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно токсическим патогенезом.

Второй пациент, участковый уполномоченный со стажем 10 лет, с диагнозом: Ожирение II степени. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз II степени.

Таблица 35 – Показатели используемые в дискриминантной функции 2 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	57,8
ТГ, ммоль/л	X_2	2,54
ИИР /НОМА-IR/	X_3	6,05
КА	X_4	3,4
ИМТ	X_5	37,4
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	16325,4

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 57,8 + 7325,2 \times 2,54 - 203,0 \times 6,05 + 337,1 \times 3,4 + 215,2 \times 37,4 + 1,5 \times 16325,4 - 34729,0 = 43448,17;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 57,8 + 7175,3 \times 2,54 - 179,6 \times 6,05 + 369,4 \times 3,4 + 285,8 \times 37,4 + 1,8 \times 16325,4 - 36213,6 = 46391,71$$

$$F(\text{tox}) 43448,17 < F(\text{met}) 46391,71.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно метаболическим патогенезом.

Третий пациент, пожарный со стажем 8 лет, с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз II степени, неустановленный фиброз (биопсия не проводилась).

Таблица 36– Показатели используемые в дискриминантной функции 3 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	73,1
ТГ, ммоль/л	X_2	2,12
ИИР /НОМА-IR/	X_3	4,56
КА	X_4	1,6
ИМТ	X_5	23,2
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	8621,4

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 73,1 + 7325,2 \times 2,12 - 203,0 \times 4,56 + 337,1 \times 1,6 + 215,2 \times 23,2 + 1,5 \times 8621,4 - 34729,0 = 32234,73;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 73,1 + 7175,3 \times 2,12 - 179,6 \times 4,56 + 369,4 \times 1,6 + 285,8 \times 23,2 + 1,8 \times 8621,4 - 36213,6 = 31054,47$$

$$F(\text{tox}) 32234,73 > F(\text{met}) 31054,47.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно токсическим патогенезом.

Четвертый пациент, оперативный уполномоченный со стажем 14 лет, с диагнозом: Ожирение II степени. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз II степени.

Таблица 37 – Показатели используемые в дискриминантной функции 4 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	56,2
ТГ, ммоль/л	X_2	2,71
ИИР /НОМА-IR/	X_3	6,47
КА	X_4	3,6
ИМТ	X_5	38,1
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	14528

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 56,2 + 7325,2 \times 2,71 - 203,0 \times 6,47 + 337,1 \times 3,6 + 215,2 \times 38,1 + 1,5 \times 14528 - 34729,0 = 41334,59;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 56,2 + 7175,3 \times 2,71 - 179,6 \times 6,47 + 369,4 \times 3,6 + 285,8 \times 38,1 + 1,8 \times 14528 - 36213,6 = 43862,26$$

$$F(\text{tox}) 41334,59 < F(\text{met}) 43862,26.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно метаболическим патогенезом.

Пятый пациент, пожарный со стажем 12 лет, с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз II степени.

Таблица 38 – Показатели используемые в дискриминантной функции 5 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	69,5
ТГ, ммоль/л	X_2	2,31
ИИР /НОМА-IR/	X_3	4,27
КА	X_4	1,9
ИМТ	X_5	25,8
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	8345,6

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 69,5 + 7325,2 \times 2,31 - 203,0 \times 4,27 + 337,1 \times 1,9 + 215,2 \times 25,8 + 1,5 \times 8345,6 - 34729,0 = 32268,16;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 69,5 + 7175,3 \times 2,31 - 179,6 \times 4,27 + 369,4 \times 1,9 + 285,8 \times 25,8 + 1,8 \times 8345,6 - 36213,6 = 31348,1$$

$$F(\text{tox}) 32268,16 > F(\text{met}) 31348,1.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно токсическим патогенезом.

Шестой пациент, старший инспектор ГИБДД по розыску со стажем 9 лет, с диагнозом: Ожирение II степени. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз II степени.

Таблица 39 – Показатели используемые в дискриминантной функции 6 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	52,7
ТГ, ммоль/л	X_2	3,12
ИИР /НОМА-IR/	X_3	6,52
КА	X_4	3,2
ИМТ	X_5	33,5
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	16733

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 52,7 + 7325,2 \times 3,12 - 203,0 \times 6,52 + 337,1 \times 3,2 + 215,2 \times 33,5 + 1,5 \times 16733 - 34729,0 = 44974,21;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 52,7 + 7175,3 \times 3,12 - 179,6 \times 6,52 + 369,4 \times 3,2 + 285,8 \times 33,5 + 1,8 \times 116733 - 36213,6 = 47943,93$$

$$F(\text{tox}) 44974,21 < F(\text{met}) 47943,93.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно метаболическим патогенезом.

Седьмой пациент, старший пожарный со стажем 15 лет, с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз III степени.

Таблица 40 – Показатели используемые в дискриминантной функции 7 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	82,4
ТГ, ммоль/л	X_2	2,51
ИИР /НОМА-IR/	X_3	4,12
КА	X_4	1,3
ИМТ	X_5	24,6
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	6562,7

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 82,4 + 7325,2 \times 2,51 - 203,0 \times 4,12 + 337,1 \times 1,3 + 215,2 \times 24,6 + 1,5 \times 6562,7 - 34729,0 = 36500,96;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 82,4 + 7175,3 \times 2,51 - 179,6 \times 4,12 + 369,4 \times 1,3 + 285,8 \times 24,6 + 1,8 \times 6562,7 - 36213,6 = 34247,21$$

$F(\text{tox}) 36500,96 > F(\text{met}) 34247,21$.

Пациента можно отнести к группе преимущественно токсического патогенеза.

Восьмой пациент, старший оперативный дежурный отдела полиции со стажем 11 лет, с диагнозом: Неалкогольная жировая болезнь печени.

Таблица 41 – Показатели используемые в дискриминантной функции 8 го пациента из тестовой группы

Показатель		Контроль
АлАТ, ЕД/л	X_1	42,5
ТГ, ммоль/л	X_2	4,21
ИИР /НОМА-IR/	X_3	7,33
КА	X_4	3,8
ИМТ	X_5	37,2
Облигатная микрофлора, сумма	X_6	17243

$$1) \quad F(\text{tox}) = 459,8 \times 42,5 + 7325,2 \times 4,21 - 203,0 \times 7,33 + 337,1 \times 3,8 + 215,2 \times 37,2 + 1,5 \times 17243 - 34729,0 = 49885,29;$$

$$2) \quad F(\text{met}) = 408,4 \times 42,5 + 7175,3 \times 4,21 - 179,6 \times 7,33 + 369,4 \times 3,8 + 285,8 \times 37,2 + 1,8 \times 17243 - 36213,6 = 53667,38$$

$$F(\text{tox}) 49885,29 < F(\text{met}) 53667,38.$$

Представленного пациента можно отнести к группе больных НАЖБП с преимущественно метаболическим патогенезом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сгорании синтетических полимерных и полимерсодержащих строительных и отделочных материалов во время городских пожаров в составе продуктов горения оказывается широкий спектр стойких органических загрязнителей, включая галогенированные ароматические углеводороды такие, как полихлорированные бифенилы, полихлорированные дибензофураны, полихлорированные дибензо-диоксины. Концентрации названных полихлорированных органических загрязнителей – диоксинов и диоксиноподобных химических соединений многократно превышают нормативные уровни и их снижение в атмосферном воздухе во время крупного пожара практически невозможно. Через сутки после ликвидации пожара концентрации большинства токсичных продуктов горения, относимых к группе галогензамещенных органических соединений, снижаются до уровня, близкого к ПДК. Однако концентрации диоксинов и диоксиноподобных соединений остаются на высоком уровне еще долгое время.

Несмотря на то, что основным путем поступления диоксинов в организм считается алиментарный путь, при их высоких концентрациях в атмосферном воздухе во время пожара попадание в организм этих органических соединений осуществляется также через дыхательные пути. Высокая способность к связыванию с липидами и последующая кумуляция приводят к накоплению диоксинов в жировой ткани организма. Оценка концентрации диоксинов липидов крови показала значимую зависимость от стажа работы пожарных. Как все ксенобиотики, диоксины подвержены биотрансформации в организме, протекающей в две фазы.

По современным представлениям взаимодействие диоксинов с клетками организма осуществляется посредством их специфического связывания с AhR (Aryl hydrocarbon receptor), который является лиганд-зависимым белком гетеродимерного транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию генов в клетке. Данный рецептор имеется в

большинстве клеток организма, включая клетки иммунореактивности. При связывании растворимых в липидах мембранно-диффузионных лигандов (например, таких как диоксины) цитоплазматически локализованный AhR транслоцируется в ядро, где он связывается с другим белком, известным как ядерный транслокатор AHR (ARNT; Hif 1 β). Лиганд-активированный ARNT комплекс способен к связыванию со специфическими последовательностями ДНК, обеспечивающими биологический отклик клетки на диоксины. Считается, что в основе токсичности диоксинов лежат клеточные изменения, возникающие в результате этого взаимодействия.

Самым токсичным конгеном диоксинов является TCDD (2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин), также именно это полихлорированное органическое соединение является и самым мощным AhR лигандом. Его токсичность связана с высоким сродством к связыванию, а также с его устойчивостью к метаболизму, что обеспечивает длительный биологический период полураспада. Устойчивость к метаболизму является относительно уникальной особенностью TCDD в качестве классического диоксина и определяет его токсичность.

Проведенное исследование микробных маркеров пирстеночного микробиома кишечника хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров свидетельствует о наличии у обследуемых лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, выраженного дисбиоза кишечника, в значительно большей степени выраженного у пожарных, страдающих НАЖБП, что обусловлено увеличением общего количества микробных маркеров и микроорганизмов, представленных условно-патогенной флорой, а также снижением количества микробных маркеров нормальной микробиоты.

Известно, что при хронических заболеваниях печени концентрация микробных представителей нормальной микрофлоры, в состав которой входят бифидобактерии, бактероиды и лактобактерии, снижается. В тоже время увеличивается концентрация представителей условно-патогенной

флоры. НАЖБП сопровождается изменениями состава микрофлоры человека, что проявляется в дефиците облигатных микроорганизмов и микробном обсеменении тонкого кишечника, это приводит к формированию порочного круга, поддерживающего взаимное отягощение патологических изменений кишечника и печени. Ключевым звеном патогенеза в формировании нарушений состава микробиоты кишечника являются изменения процесса синтеза и экскреции компонентов желчи, что приводит к нарушениям функции внутренних органов. В тоже время избыток бактериального роста приводит к повышению поступления продуктов жизнедеятельности и гниения бактерий в кровоток (например, бактериальных липополисахаридов с функцией эндотоксинов), что приводит к существенным расстройствам иммунорегуляции, увеличению продукции «провоспалительных» цитокинов, дисрегуляции продукции плазматическими клетками секреторных иммуноглобулинов класса А (sIgA), снижению активности фагоцитирующих клеток, изменению водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. Исследования показали способность микроорганизмов к рекомбинантным изменениям ДНК в процессе их фагоцитоза, что может приводить к синтезу специфических антител к этим фрагментам ДНК. [Didelot X., Maiden M.C.? 2010].

Установленная взаимосвязь состава микробиоты и концентрации диоксинов в организме раскрывает особенности механизмов формирования НАЖБП у лиц, подвергающихся хроническому воздействию стойких органических загрязнителей в составе токсических продуктов горения.

Большинство механизмов формирования НАЖБП реализуется через повышение отложений жира и развития инсулинорезистентности, что оказывает существенное влияние на регуляцию метаболизма в целом. Так же ряд продуктов бактериальной жизнедеятельности обладают гепатотоксичностью. В современных аспектах патогенеза НАЖБП выделяют теорию «двух ударов» – поступление неэтерифицированных жирных кислот в гепатоциты и повреждение гепатоцитов факторами оксидативного стресса.

При анализе патогенеза НАЖБП необходимо особое внимание уделить весовому вкладу в формирование патологии печени нарушений регуляции желчных кислот, которые играют важную роль в метаболизме липидов. Активация иммунореактивности в форме системного воспалительного ответа на фоне оксидативного стресса усугубляется активацией образования «провоспалительных» цитокинов тканевыми макрофагами под влиянием увеличения концентрации бактериальных липополисахаридов в тканях и в крови.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пожарных определяются особенности патогенеза НАЖБП. Стоит учитывать, что при выполнении профессиональных задач пожарные подвергаются воздействию многих токсичных продуктов горения. Одним из таких продуктов являются диоксины – собирательное название полихлорированных бифенилов, в состав которых включено большое количество различных конгенов. Высокая концентрация этих химических соединений в атмосферном воздухе во время пожара и длительная экспозиция их при пожаротушении, частые воздействия на пожарных (учитывая наличие кумулятивных свойств у подобных химических соединений) позволяет диоксинам накапливаться в организме пожарных, при этом активно связываясь с жировой тканью и липидами плазмы крови.

По данным литературы метаболическая активность диоксинов осуществляется посредством их взаимодействия с арил-гидрокарбоновым рецептором (AhR) специфичным к полихлорированным ароматическим углеводородам, который является регулятором метаболизма компонентов углеводно-липидного обмена и экспрессируется почти на всех клетках организма, включая клетки иммунореактивности и клетки печеночной паренхимы. Данные литературы свидетельствуют, что путем взаимодействия с арильными рецепторами диоксин влияет на регуляцию метаболизма глюкозы и липидов и модифицирует экспрессию генов, регулирующих транспорт и рецепторные взаимодействия инсулина в жировой ткани

человека, а также оказывает воздействие на биосинтез холестерина, синтез жирных кислот, дифференцировку адипоцитов и регуляцию образования лептинов.

Анализ заболеваемости пожарных как лиц, на протяжении длительного времени контактирующих со стойкими органическими загрязнителями в составе токсических продуктов горения, свидетельствует, что заболеваемость пожарных отличается по структуре от средних значений в популяции жителей больших городов. Так, в отличие от данных, полученных на популяционном уровне, которые свидетельствуют о превалировании в составе всей популяции сердечно-сосудистых заболеваний, у пожарных превалируют заболевания желудочно-кишечного тракта, четверть из которых приходится на НАЖБП. При этом известно, что, как правило, поражение печени сопровождается нарушениями обмена жирорастворимых витаминов, порфиринового обмена и расстройствами регуляции обмена углеводов инсулином.

Ранее была установлена тесная взаимосвязь признаков развития метаболического синдрома и жировой дегенерации печеночной паренхимы при формировании и углублении НАЖБП [Козлов В.К., Стельмах В.В., 2014, 2018; Mosina L.M. et al., 2019]. Однако, следует обратить внимание на то обстоятельство, что у большинства обследуемых пожарных с НАЖБП признаки метаболического синдрома были минимальными или полностью отсутствовали. При этом, показатели концентрации «гепатоспецифических» ферментов, свидетельствующие о наличии цитолитического и холестетического синдромов у этих лиц (АлТ, АсТ, ЩФ, ГТПП), наоборот, оказались повышенными в большей степени, а гипомоторная функция желчного пузыря по данным динамической ультразвуковой холецистографии и эластичность тканей печени по данным ультразвуковой эластографии печени были более сниженными, что свидетельствует о большем повреждении тканей печени у пожарных. Можно полагать, что основным этиологическим фактором формирования НАЖБП у пожарных является

влияние на печень токсических продуктов горения как факторов профессионального риска.

У пожарных наблюдался синдром избыточного бактериального роста (СИБР) кишечника за счет увеличения численности условно-патогенной флоры на фоне снижения количества нормальной микрофлоры. Выявленные увеличение количества и изменение состава микробиоты кишечника позволяет нам утверждать наличие у обследованных пожарных при выполнении ими профессиональных задач по пожаротушению выраженного дисбиоза пристеночной флоры кишечника. Развитие дисбиоза микрофлоры кишечника вполне вероятно может быть объяснено снижением на фоне воздействий токсических продуктов горения, в том числе содержащихся в этих продуктах диоксинов и диоксиноподобных органических токсичных соединений, иммунологических показателей, как общего, так и местного иммунитета.

При проведении сравнительной характеристики показателей гемограммы у лиц с НАЖБП и лиц без заболеваний ЖКТ, подвергавшихся и не подвергавшихся хроническому воздействию токсических продуктов горения, установили, что наличие НАЖБП у обследованных лиц, подверженных и не подверженных воздействию продуктов горения, приводит к развитию у этих лиц гипохромной анемии средней степени выраженности. Применительно к оценке содержания гемоглобина в эритроцитах эти изменения были более выражены в группе пожарных. При оценке количества лейкоцитов у представителей обследованного контингента лиц оказалось, что у лиц, которые входили во все подгруппы обследованных, имелась тенденция к развитию лейкоцитоза. При этом, число лейкоцитов у страдающих НАЖБП пожарных было на 46 % выше, чем у пожарных без заболеваний ЖКТ, что свидетельствует о наличии воспалительной реакции белого ростка крови на жировую дегенерацию паренхимы печени, которая сопутствует прогрессии НАЖБП. Об этом же

свидетельствуют более высокие значения СОЭ, полученные у обследованных лиц, которые страдают НАЖБП.

Рассмотрение лейкоцитарной формулы гемограмм позволило установить тенденцию к развитию моноцитоза и эозинофилии, а также относительной лимфопении у обследованных лиц, которые страдают НАЖБП, в сравнении с не страдающими заболеваниями ЖКТ лицами. Стоит отметить, что доля эозинофилов в подгруппе пожарных с НАЖБП была в 1,6 раз выше, чем в подгруппе контроля с НАЖБП, а у пожарных без заболеваний ЖКТ – в 2,1 раза выше, чем у лиц соответствующей контрольной подгруппы. Это может свидетельствовать о сенсibilизации организма в ответ на воздействие стойких органических загрязнителей в составе продуктов горения и наличии хронического токсического процесса у пожарных.

Доля лимфоцитов среди лейкоцитов в периферической крови является информативным показателем состояния общей иммунореактивности организма по типу адаптивного иммунного ответа, так как лимфоциты являются иммунокомпетентными клетками. Оценка изменений в лейкоцитарной формуле у обследованного контингента лиц позволила установить наличие у группы страдающих НАЖБП лиц факта снижения доли лимфоцитов – проявления относительной лимфопении (в подгруппах обследованных лиц: пожарные 1 – $15,4 \pm 1,7$ %; контроль 1 – $19,9 \pm 1,8$ % /N – 19-37 %/). Выраженность относительной лимфопении у страдающих НАЖБП пожарных в 1,3 раза превышала относительную лимфопению у страдающих НАЖБП лиц из контрольной подгруппы, что позволяет предполагать наличие иммунотоксичности у химических соединений, входящих в состав продуктов горения.

Описанные выше изменения лейкоцитарной формулы у страдающих и не страдающих НАЖБП пожарных и лиц других профессий на фоне одновременно зафиксированной тенденции к токсикогенному лейкоцитозу свидетельствует о наличии у страдающих НАЖБП пожарных признаков дисфункции иммунной системы двух модальностей: сопутствующего

системному воспалительному ответу лейкоцитоза (иммуноактивационный признак) и ограничивающей его проявления относительной лимфопении (иммунодепрессивный признак). Очевидно, что воздействие содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей на белый росток крови (по факту развития лимфопении в ответ на их хроническое воздействие являющихся иммунотоксикантами) увеличивает выраженность именно иммунодепрессивного признака у соответствующего контингента обследованных лиц (относительная лимфопения оказалась максимально выраженной у страдающих НАЖБП пожарных).

В процессе исследования дополнительно провели оценку состояния клеточного иммунитета по параметрам иммунного статуса у контингента обследованных лиц. Основным проявлением изменений клеточной иммунореактивности по адаптивной составляющей у лиц, подверженных воздействию содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей, оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов в форме субпопуляционных относительных лимфопений по Т-лимфоцитам, Т-лимфоцитам хелперам, Т-лимфоцитам киллерам, В-лимфоцитам и НК-клеткам, что оказалось очевидным проявлением развития у этой категории обследованных лиц приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы с фенотипическими признаками развивающейся иммунодепрессии. Иммунодепрессия по Т-клеточной составляющей адаптивного иммунитета была наиболее выражена у страдающих НАЖБП пожарных.

О состоянии врожденного иммунитета у контингента обследованных лиц судили по относительному количеству НК-клеток с фенотипом CD3–CD16+CD56+лимфоцитов, цитотоксической активности НК-клеток – натуральных киллеров, а также по показателям эффективности фагоцитоза: фагоцитарному индексу, фагоцитарному показателю, показателю завершенности фагоцитоза и уровню фракции комплемента C3a в сыворотке крови. Цитотоксическая активность НК-клеток (лимфоцитов обладающих CD3–CD16+CD56+фенотипом) является одной из значимых

функциональных характеристик состояния клеточного компонента врожденного иммунитета. У пожарных, входящих в подгруппы страдающих НАЖБП и не страдающих заболеваниями ЖКТ лиц, при их сравнении с соответствующими подгруппами лиц других профессий цитотоксическая активность NK-клеток оказалась сниженной (на 20 % и 25 %, соответственно), что является функциональным признаком развития иммунодепрессии после хронического воздействия содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей на клеточную компоненту врожденной иммунореактивности у всей группы обследованных пожарных. Этот феномен совместно с развитием относительной лимфопении по этой субпопуляции лимфоцитов (по NK-клеткам) после хронического воздействия продуктов горения на пожарных является доказательством иммунотоксичности содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей – диоксинов и диоксиноподобных органических соединений.

Несмотря на то, что другие определенные при исследовании иммунного статуса показатели врожденного иммунитета во всех подгруппах обследованных лиц не выходили за границы референсных значений, у пожарных с НАЖБП (в отличие от подгруппы больных НАЖБП, работающих в других профессиях) было зафиксировано также незначительное снижение всех показателей эффективности фагоцитоза и повышение на 51 % концентрации фактора комплимента С3а, что является признаком уменьшения функциональной активности фагоцитирующих клеток, вероятно, в результате повышения концентрации бактериальных антигенов после хронического воздействия на кишечную микробиоту токсических продуктов горения и признаком активации системы комплемента с задачей удаления возможных патогенных микроорганизмов, которые появляются в результате повышения проницаемости эндотелия участвующих в обеспечении микроциркуляции кишечника сосудов.

При исследовании гуморального звена адаптивного иммунитета у пожарных с НАЖБП выявлено снижение доли субпопуляций В-лимфоцитов

по сравнению с лицами, также страдающими НАЖБП, однако относящими к контрольной подгруппе обследованных лиц. Доля субпопуляции В-лимфоцитов с фенотипом CD3–CD19+ была достоверно ниже у пожарных (как больных НАЖБП, так и здоровых) относительно обследованных лиц, входящих в соответствующие контрольные подгруппы.

Такие показатели иммунного статуса как уровень в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA), содержание в сыворотке крови секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разного размера являются адекватными параметрами для характеристики гуморальной составляющей приобретенного иммунитета у обследованных лиц. При изучении параметров гуморальной иммунореактивности по адаптивному типу было выявлено достоверное снижение в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM-, IgA-классов и sIgA у пожарных (как страдающих НАЖБП, так и не больных заболеваниями ЖКТ), подверженных хроническому воздействию токсических продуктов горения, относительно лиц, входящих в соответствующие подгруппы сравнения. Выявленный дефицит иммуноглобулинов класса А у пожарных (как страдающих НАЖБП, так и не больных заболеваниями ЖКТ) свидетельствует, что у соответствующего контингента обследованных лиц нарушено противодействие антител как компонента гуморального противоинфекционного иммунитета комменсальной микробиоте. При этом формируются условия для колонизации этой флорой кишечника и последующего всасывания через слизистую кишечника продуцируемых этими микроорганизмами растворимых антигенов (например, липополисахаридов кишечных бактерий), что способствует формированию лейкоцитоза в крови.

Существенно, что отмеченное уменьшение уровней двух классов иммуноглобулинов в сыворотке крови одновременно сопровождалось увеличением уровня в сыворотке крови иммуноглобулина IgG-класса. Известно, что IgG участвует в образовании иммунных комплексов,

активирует систему комплемента и стимулирует механизм облегченного фагоцитоза опсонизированных объектов фагоцитирующими клетками. Наиболее вероятно, что выявленная особенность гуморального иммунного ответа при сочетанном воздействии различных факторов патогенеза диффузной патологии печени, которые имеют место у пожарных, на способные выделять антигены (например, липополисахариды) микроорганизмы кишечной микробиоты связана с противодействием иммуноглобулинов IgG-класса вероятной возрастающей антигенемии в результате гибели компонентов этой микробиоты от воздействия на них токсичных продуктов горения.

Выявление дисиммуноглобулинемии – понижение уровней в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов с одновременным повышением уровня сывороточного иммуноглобулина IgG-класса у пожарных также является признаком развившейся дисфункции гуморальной составляющей адаптивного иммунитета, дополняющей иммунодепрессивную составляющую этого типа иммунореактивности, о которой говорит существенное снижение в крови доли субпопуляции В-лимфоцитов с фенотипом CD3–CD19+ и уменьшение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов IgM-, IgA-классов и sIgA.

Снижение цитотоксической активности NK-клеток и снижение показателей эффективности фагоцитоза у страдающих НАЖБП пожарных оказалось функциональным признаком сформировавшейся иммунодепрессии клеточной компоненты иммунитета у этой категории обследованных лиц как патогенетического звена развивающейся дисфункции иммунной системы.

При исследовании цитокиновых профилей в группах и подгруппах обследованных лиц при воздействии на них обладающих иммунотоксичностью продуктов горения обнаружены признаки формирования дисбаланса цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности у пожарных, что также является патогенетическим звеном формирующейся при подобных воздействиях на организм

дисфункции системы иммунореактивности. Анализ особенностей цитокиновой регуляции иммунореактивности свидетельствует о том, что, вероятно, содержащие токсиканты продукты горения негативно влияют на продукцию лимфоцитами и макрофагами основных групп цитокинов и формируют дисбаланс цитокиновой регуляции без явных признаков активации цитокинами либо избыточной иммуноактивационной, либо иммуносупрессорной иммунореактивности.

Наличие выраженного дисбиоза пристеночной микрофлоры кишечника, выявленного у пожарных с НАЖБП, несомненно, значительно осложняет клиническое течение заболевания. Проявления дисбиоза, выявленные у здоровых пожарных, также могут быть предикторами развития патологии печени, что обуславливает необходимость контроля и целенаправленной коррекции соматического состояния и микробиологического статуса данного профессионального контингента.

У пожарных, страдающих НАЖБП, помимо феномена инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена, инициированных воздействием на липиды клеточных мембран содержащихся в продуктах горения диоксинов, в качестве одного из значимых компонентов патогенеза оказываются механизмы гибели гепатоцитов и клеток иммунореактивностим в результате воздействия на эти клетки компонентов оксидативного стресса в развитии как регионального воспаления (фактически в ткани печени развивается региональная иммуноактивационная дисфункция), так и системной иммунной дисфункции. Основным феноменом и механизмом поддержания и хронизации воспаления печеночной паренхимы, вероятно, является активация системы мононуклеарных фагоцитов печени в условиях воздействия факторов, способных инициировать цитолиз гепатоцитов, проявлением которого является зафиксированное увеличение у лиц, страдающих НАЖБП, уровней АлАТ и АсАТ.

Образующиеся при оксидативном стрессе и активации системы мононуклеарных фагоцитов печени АФК и продукты пероксидации липидов

клеточных мембран способны повреждать гепатоциты и другие клетки печеночной паренхимы, тем самым инициируя активацию иммунных механизмов альтерации ткани печени, что обуславливает поддержание воспаления и формирование при НАЖБП классических для диффузной патологии печени клинико-патогенетических синдромов – синдрома цитолиза, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов, биохимическим проявлением которых оказывается увеличение уровней в плазме крови «гепатоспецифичных» ферментов – АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП (при исследовании показателей биохимического гомеостаза у страдающих НАЖБП пожарных зафиксировали увеличение уровней этих ферментов) и увеличение содержания в сыворотке крови свободных жирных кислот.

Дальнейшая прогрессия до момента фиброзирования печеночной паренхимы в большей степени является результатом действия иммунных факторов и механизмов альтерации. Эти факторы и механизмы, являясь основой повреждений различных молекулярных структур и клеток, прежде всего гепатоцитов, участвуют в прогрессии процесса трансформации печеночной паренхимы и обуславливают потерю печенью ряда жизненно важных функций – обменно-пластической, детоксицирующей, белок-синтезирующей, что критически изменяет нормальную жизнедеятельность организма.

Помимо регионарных нарушений (трансформация микробиоты кишечника и развитие воспаления в ткани печени как органе иммунореактивности) развиваются системные иммунные нарушения. Эти нарушения формируются и трансформируются по ходу прогрессии перерождения печени как жизненно важного органа и системных нарушений углеводного и липидного обмена, а также клеточного энергообеспечения, кардинальных изменений интегративной нейрогормональноиммунной регуляции. Активационный («провоспалительный», симпатoadреналовый и тироксиновый) общерегуляторный профиль по мере прогрессии органных поражений, которые сопутствуют метаболическим расстройствам, характерным для НАЖБП, сменяется на депрессивный

(иммунодепрессивный, парасимпатический, кортизоловый) общерегуляторный профиль.

Классифицируемые как депрессивные иммунные расстройства на системном уровне могут быть следствием прямых потерь клеток иммунореактивности при воздействии на эти клетки содержащихся в продуктах горения иммунотоксинов (гибель иммунцитов механизмами некробиоза и апоптоза), а также включают супрессивное воздействие на иммунную систему избытка катехоламинов и глюкокортикоидов, а также воздействие на клетки иммунореактивности супрессорных цитокинов и механизмы развития анергии клеток иммунореактивности, прежде всего моноклеарных клеток.

Известно, что при взаимодействии с липидами цитоплазматических мембран диоксины способны уменьшать экспрессию иммунореактивными клетками рецепторов «провоспалительных» цитокинов и угнетать при этом продукцию этими клетками интерлейкинов и интерферонов, что снижает функциональную активность макрофагов и профессиональных антигенпрезентирующих клеток [Козлов В.К., Петленко С.В., 2019]. Подобные эффекты однозначно свидетельствуют об иммунотоксичности диоксинов и диоксиноподобных соединений. Выявленные при исследовании иммунного статуса пожарных (как страдающих НАЖБП, так и не больных заболеваниями ЖКТ) субпопуляционные лимфопении по Т- и В-лимфоцитам, Т-хелперам, Т-киллерам, НК-клеткам являются прямым доказательством наличия феномена иммунотоксичности хронического воздействия продуктов горения на иммунную систему лиц, профессионально участвующих в тушении пожаров.

Ряд исследований последних лет посвящены влиянию диоксинов на иммунную систему. Полученные при выполнении представленного диссертационного исследования данные подтверждают данные представленные N.I. Kerkvliet (2012), которые свидетельствуют о влиянии диоксинов на дифференцировку и снижение количества Т-хелперов (CD3+CD4+фенотип Т-лимфоцитов) и Т-киллеров (CD3+CD8+фенотип

Т- лимфоцитов). В этой работе показано также, что воздействие диоксинов на систему иммунореактивности сопровождается подавлением образования антител плазматическими клетками и снижением активации полиморфно-ядерных клеток. Также результатом воздействия диоксинов на систему иммунитета является стимуляция выработки мононуклеарами провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-8, TNF α [Kerkvliet N.I., 2012].

Расстройства иммунореактивности должны учитываться при диагностике основных клинико-патогенетических синдромов и в процессе оптимизации методов лечения участвующих в пожаротушении лиц с жировым перерождением печени (как проявлений метаболического синдрома, так и хронической интоксикации диоксиновыми и диоксиноподобными соединениями в составе продуктов горения).

Иммунные расстройства, проявляющиеся в форме иммунодепрессии, могут быть одной из основных причин развития выявленного при исследовании состояния микробиоты организма дисбиоза пристеночной микробиоты кишки, так как факторы и механизмы клеточной и гуморальной иммунореактивности участвуют в формировании симбиоза с облигатными микроорганизмами и сдерживают процесс проникновения через кишечный барьер условно-патогеной микрофлоры.

Очевидно, что клиническая картина НАЖБП у обследованных лиц, являющихся пожарными и представителями других профессий, соответственно подверженных и не подверженных хроническому воздействию токсичных продуктов горения, не позволяет дифференцировать превалирующий механизм формирования и прогрессирования заболевания. Дифференциальная диагностика НАЖБП по превалирующему патогенетическому механизму развития и прогрессирования заболевания возможна при разработке соответствующего алгоритма определения у конкретных лиц значимости в патогенезе тех или иных этиопатогенетических факторов, что позволит назначать нуждающимся в адекватном лечении и более эффективную патогенетическую терапию.

Результаты, полученные при проведении исследования, и установленные закономерности позволили предположить наличие, по крайней мере, двух различных механизмов формирования и прогрессирования жировой дегенерации печени у обследованного контингента лиц. Первый механизм, который можно определить как классический или метаболический, обусловлен превалированием в патогенезе жировой дегенерации тканей печени нарушений обмена углеводов и липидов с развитием феномена инсулинорезистентности и проявлений ожирения по висцеральному типу. Второй механизм формирования и прогрессирования НАЖБП у обследованных лиц, профессионально выполняющих обязанности по тушению пожаров – пожарных, может быть обусловлен преобладанием в патогенезе жировой дегенерации печени (как основного морфо-функционального эквивалента НАЖБП) феномена гепатотоксичности содержащихся в продуктах горения экотоксикантов – диоксина и диоксиноподобных полихлорированных бифенилов, полихлорированных дибензофуранов.

В процессе разработки прогностического алгоритма, позволяющего относить по ряду выявленных признаков каждый конкретный клинический случай заболевания НАЖБП у обследованных лиц к преимущественно развивающемуся по метаболическому или же токсическому механизму, провели дискриминантный анализ ряда показателей. Анализ результатов определения критериев липидного спектра, показателей биохимического гомеостаза клеток, антропометрических данных ожирения, параметров иммунного статуса и состояния пристеночной микробной ассоциации кишечника позволил выбрать ряд наиболее информативные критериев для выявления превалирующего механизма формирования и прогрессирования НАЖБП у обследуемых лиц. Этими критериями оказались следующие показатели: концентрация триглицеридов (ТГ), активность аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), коэффициент атерогенности (КА), индекс

инсулинорезистентности (ИИР /НОМА-IR/), индекс массы тела (ИМТ) и критерий уровня облигатного микробиома (ОМ).

Перечисленные наиболее информативные критерии отбирали с использованием методов корреляционного анализа и уточняли с помощью методов дискриминантного анализа (основанного на применении для оценок критерия Лямбда Уилкса). Далее с помощью подходов и методов корреляционного анализа отбирали показатели, демонстрирующие наиболее сильные корреляционные взаимосвязи. Установленные наиболее сильные взаимосвязи между показателями служили основанием разработки алгоритма, позволяющего дифференцировать у обследованных лиц различные механизмы формирования и прогрессирования жировой дегенерации печени как морфо-функционального эквивалента НАЖБП.

Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у больных НАЖБП, свидетельствуют о наибольшем весовом вкладе уровня облигатного микробиома в выборе механизма формирования жировой дегенерации печени.

Далее предположили, что существуют две или более совокупности различных параметров, и имеется возможность оперировать множеством выборочных наблюдений с использованием этих совокупностей параметров. Задача дискриминантного анализа состояла в построении с помощью этих выборочных наблюдений правила (уравнения), позволяющего отнести каждое новое наблюдение к одной из имеющихся совокупностей, и выразить это правило соответствующими математическими формулами.

С учетом цели настоящего исследования были рассмотрены две генеральные совокупности показателей, характеризующих морфо-функциональное состояние организма обследованных лиц. При этом, каждая из совокупностей выбранных показателей характеризует группу лиц с различными механизмами формирования НАЖБП. У лиц с жировой дегенерацией печени, входящих в ту или иную генеральную совокупность, математическими методами определялись показатели, характерные для

одного из двух ранее названных механизмов формирования НАЖБП. При их отборе учитывалась степень информативности (по величине t -критерия Стьюдента и корреляционным связям с внешним критерием). При этом, задача заключалась в том, чтобы «разбить» пространство p -признаков на две области классифицирования.

Решение поставленной задачи достигли при расчете на ПЭВМ по специальной программе «STATISTICA 10.0» дискриминантных функций. Итоговые результаты дискриминантного анализа свидетельствовали о закономерном характере распределения страдающих неалкогольной жировой болезнью печени лиц в многомерном пространстве имеющихся признаков.

Разработанные решающие правила (уравнения) дифференциации групп обследованных лиц с использованием критериев оценки антропометрических критериев ожирения, липидного спектра, биохимических показателей и показателей состояния пристеночной микробиоты кишечника обеспечивают точность прогноза соответствующей 75 % ($p < 0,001$), что позволило считать созданный алгоритм отнесения каждого конкретного обследуемого лица к той или иной совокупности по превалирующему механизму формирования и прогрессирования НАЖБП работоспособным.

Перспективы дальнейшей разработки темы настоящего исследования заключаются в совместных научных разработках терапевтов и токсикологов по совершенствованию подходов профилактики, диагностики и терапии НАЖБП с учетом роли экотоксикантов в этиопатогенезе данного заболевания и развитии различных клинических форм его протекания.

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваний у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта, которые определяются в 40,1% случаев, среди заболеваний желудочно-кишечного тракта с частотой 18,4 % диагностируется неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

2. У лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, по результатам ультразвуковой эластографии НАЖБП характеризуется более низкой эластичностью ткани печени в связи с большей выраженностью фиброзирования печеночной паренхимы. Однако при этом было выявлено уменьшение антропометрических показателей выраженности общего ожирения (в частности, уменьшено значение индекса массы тела обследованного лица), чем в подгруппе страдающих НАЖБП, представленных другими профессиями.

3. По данным динамической ультразвуковой холангиографии (по значениям коэффициента тонуса желчевыводящих путей) у части контингента обследованных лиц выявлены нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. При этом у обследованных лиц, являющихся пожарными, диагностировано преобладание гипомоторной дисфункции желчевыведительной системы в сочетании со сладж-синдромом (по критерию уменьшения коэффициента тонуса желчевыведительной системы на 13,4-21,3 %), что является признаком высокой предрасположенности пожарных страдающих НАЖБП к развитию холецистолитиаза.

4. Содержание «гепатоспецифических ферментов»: АлАт, АсАт, ЩФ, ГГТП у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию токсичных продуктов горения существенно выше, чем у лиц не подвергавшихся данному воздействию. При этом содержание АлАт у страдающих НАЖБП лиц, подвергавшихся долговременному воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, определялось на 15% выше, чем у больных НАЖБП из контрольной подгруппы, что свидетельствует о большем

поражении у пожарных паренхимы печени, манифестируемым синдромом цитолиза. Концентрация инсулина и соответственно показатели индекса инсулинорезистентности достоверно ниже в подгруппе больных НАЖБП лиц, подвергавшихся долговременному воздействию экотоксикантов, чем у лиц страдающих НАЖБП контрольной подгруппы, не подвергавшихся подобному воздействию.

5. Для пожарных страдающих НАЖБП и лиц других профессий характерно развитие вторичной дисфункции иммунной системы двух модальностей – иммуноактивационной в виде: тенденции к токсикогенному лейкоцитозу ($8,9 \pm 0,3 / \times 10^9 / \text{л}$ в подгруппе страдающих НАЖБП пожарных и $9,5 \pm 0,2 / \times 10^9 / \text{л}$ и в подгруппе страдающих НАЖБП лиц других профессий), тенденции к развитию моноцитоза и эозинофилии; иммунодепрессивной в виде: развития относительных лимфопений как по общему типу, так и субпопуляционных типов – Т-лимфопении, лимфопений по Т-хелперам, Т-киллерам, NK-клеткам и В-лимфоцитам; снижения сывороточных уровней иммуноглобулинов IgM- и IgA-классов; снижения цитотоксической активности NK-клеток и фагоцитарной активности фагоцитов.

6. Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у контингента обследованных лиц свидетельствует о разнонаправленных изменениях у лиц, страдающих НАЖБП и подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, и у лиц других профессий больных НАЖБП. Основным проявлением изменения клеточной иммунореактивности у лиц, страдающих НАЖБП и подвергавшихся воздействию содержащихся в продуктах горения стойких органических загрязнителей, оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов в форме субпопуляционных относительных лимфопений по Т-лимфоцитам (CD3+фенотип), Т-лимфоцитам хелперам (CD3+ CD4+фенотип), Т-лимфоцитам киллерам (CD3+CD8+фенотип), В-лимфоцитам (CD3–CD19+фенотип) и NK-клеткам (CD3–CD16+CD56+фенотип), что является очевидным проявлением развития у этой категории обследованных лиц

приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы с фенотипическими признаками иммунодепрессии, которая по Т-клеточной составляющей адаптивного иммунитета была более выражена у страдающих НАЖБП пожарных в их сравнении с пожарными без заболеваний ЖКТ.

7. Уровни иммуноглобулинов IgM-, IgA-классов и sIgA в сыворотке крови лиц, страдающих НАЖБП и подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения, значительно снижены относительно всех прочих подгрупп обследованных лиц. В тоже время содержание в сыворотке крови IgG-класса иммуноглобулинов у данных лиц было значительно повышенным в сравнении с прочими подгруппами обследованных лиц. Дисиммуноглобулинемия данного типа является гуморальным компонентом дисфункции иммунной системы у страдающих НАЖБП пожарных.

8. При изучении цитокиновых профилей в группах и подгруппах обследованных лиц при воздействии на обследованных обладающих иммунотоксичностью продуктов горения обнаружены признаки формирования дисбаланса цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности. Сравнение цитокиновых профилей у лиц, включенных в группу страдающих НАЖБП, с цитокиновыми профилями лиц, отнесенных к группе не страдающих заболеваниями ЖКТ, свидетельствует о более высоких уровнях в сыворотках крови у страдающих НАЖБП обследованных лиц «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, и, наоборот, о более низких уровнях «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4, IL-10 и интеграционно-регуляторного цитокина IFN γ , что свидетельствует о наличии при клинической форме НАЖБП – неалкогольном стеатогепатите у обследованных лиц активационной (вероятно, в форме системного воспалительного ответа) модальности в цитокиновой иммунорегуляции.

9. Концентрации диоксинов липидов крови у лиц, входящих в группу, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе

продуктов горения, повышены в 16 раз относительно лиц из контрольной группы. У подгруппы пожарных – сотрудников ГПС ФПС МЧС России с содержанием диоксинов более 350 пг/г липидов, снижение концентрации представителей нормальной микрофлоры: бифидобактерий, эубактерий и лактобактерий более выражено, чем в подгруппах пожарных с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови. Одновременно в этой подгруппе обследованных лиц определялись достоверно более высокие показатели представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophylus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*), *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium/Candida* относительно подгруппы пожарных с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови, а также лиц из контрольной группы.

10. Более чем у половины у обследованных лиц, подвергавшихся хроническому воздействию экотоксикантов в составе продуктов горения и имеющих клинические проявления НАЖБП, при выраженном дисбиозе в составе микроорганизмов повышено общее количество микробных маркеров в крови. При этом основные изменения состава микробиоты происходят за счет увеличения числа представителей условно-патогенной флоры на фоне снижения числа представителей нормальной флоры в составе пристеночной кишечной микробиоты.

11. Наиболее информативными показателями, определяющими превалирование метаболического или токсического механизма в формировании и клиническом течении НАЖБП у подвергавшихся хроническому воздействию продуктов горения лиц, являются: значения индекса массы тела и индекса инсулинорезистентности, концентрация триглицеридов в сыворотке крови и значения коэффициента атерогенности липидов крови, активность аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови, критерий уровня облигатного микробиома.

12. Формирование НАЖБП у пожарных сопровождается нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, состава кишечной микробиоты, обусловлено развитием токсического процесса в результате действия диоксиноподобных соединений в составе продуктов горения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медико-психологическое сопровождение пожарных, контактирующих со стойкими органическими загрязнителями при выполнении профессиональных задач, должно содержать диагностические мероприятия, направленные на выявление заболеваний печени.

2. При диагностике факта наличия сопутствующей патологии печени у лиц, подвергавшихся длительное время воздействию диоксиноподобных соединений в составе токсичных продуктов горения, необходимо оценивать состав и состояние резидентной микробиоты кишечника.

3. Учитывая наличие сопутствующих иммунных расстройств, при комплексном лечении лиц, подвергавшихся хроническому воздействию диоксиноподобных соединений, необходимо назначать адекватные лекарственные средства патогенетической иммунокорригирующей терапии.

4. В программу обследования лиц, страдающих НАЖБП, целесообразно включить разработанный прогностический алгоритм формирования и клинического течения заболевания для решения в каждом конкретном клиническом случае задач дифференциальной диагностики и совершенствования патогенетической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат (в качестве макроэрга данное эндогенное химическое соединение играет основную роль в обмене энергии в клетках живых организмов)

АФК (ROS) – активные формы кислорода (реактивные формы кислорода)

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГХ-МС – метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДНК – дезоксирибонуклеиновые кислоты

ДУХГ – динамическая ультразвуковая холецистография

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИР (Ir-НОМА) – индекс инсулинорезистентности

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коэффициент атерогенности

КЦК – коровый цитоплазматический комплекс (в составе этого комплекса молекулярная ассоциация AhR/L транслируется в клеточное ядро)

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАС – неалкогольный стеатогепатоз (синоним – жировой гепатоз)

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НЭЖК (FFA) – незатерифицированные (свободные) жирные кислоты

ОМ – уровень облигатного микробиома

ОТБ – отношению длины окружности талии к длине окружности бедер

ОХС – общий холестерин

ПАУ – полициклические ароматические углеводороды с конденсированными кольцами:

ПХБ – полихлорированные бифенилы;
ПХД – полихлорированные дифенилы (синоним ПХБ);
ПХДД – полихлорированные дибензо-диоксины;
ПХДФ – полихлорированные дибензофураны
ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РНК – рибонуклеиновые кислоты
мРНК – митохондриальная рибонуклеиновая кислота
рРНК – рибосомальная рибонуклеиновая кислота
16S рРНК (16S rRNA) – золотой стандарт для анализа состава микробиоты (фактически представляет собой уникальный и высококонсервативный участок нуклеотидной цепи всех бактерий, их идентифицируют по этому участку)
СОЗ – стойкие органические загрязнители
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБО – твердые бытовые отходы
ТГ – триглицериды
ТХДД (TCDD) – 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин
ФИ – фагоцитарный индекс
ФП – фагоцитарный показатель
ХС (ОХС) – общий холестерин
ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота (антикоагулянт крови)
AhR (AHR) – специфический арил-гидрокарбоновый рецептор (рецептор для ароматических углеводородов; у человека представлен белком, кодируемым одноименным геном AHR)
AHR – фактор репрессор AHR

ARNT – фактор, являющийся ядерным транслокатором Ah-рецептора

C3a – фракция комплемента (при функционировании системы комплемента способствует удалению патогена путём повышения проницаемости сосудов, при активации системы комплемента вызывает хемотаксис участвующих в воспалении клеток и высвобождение из них цитокинов)

CA – холевая кислота (холат) (относится к группе первичных желчных кислот)

CDCA – хенодезоксихолевая кислота (хенодезоксихолат) (относится к группе первичных желчных кислот)

CD – идентификационные маркеры (кластеры клеточной дифференцировки) клеток иммунореактивности

CTL – цитотоксические лимфоциты (специфические Т-киллеры)

CYP1, CYP2, CYP3 – три семейства ферментов цитохрома P450

CYP1A1 – ген одного из ферментов P450, принадлежащего к семейству CYP1

DCA – дезоксихолевая кислота (относится к вторичным желчным кислотам)

DREs – чувствительные к диоксину регуляторные элементы AhR-рецептора, локализованные в энхансерных областях генетического аппарата клеток

ELISA – метод твердофазного иммуноферментного анализа

FGF19 – фактор роста фибробластов 19

FXR – фарнезоидный X-рецептор (называемый также рецептором желчных кислот с функцией ингибирования фермента, ограничивающего скорость синтеза желчных кислот из холестерина)

GLP-1 – гормональный глюкагоноподобный пептид-1

GST-A1 – глутатион S-трансфераза A1 (фермент второй фазы функционирования суперсемейства ферментов цитохрома P450)

¹H-ЯМР – протонный ядерный магнитный резонанс

HFD – диеты с высоким содержанием жиров в пищевых продуктах

HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа, и ARNT ядерный транслокатор AHR

HSCs – гемопоэтические стволовые клетки

IFN α – интерферон альфа

IFN γ – интерферон гамма

Ig – иммуноглобулины (в сыворотке крови представлены M, G, A-классами)

IGFBP-3 – белок 3 (способен связывать инсулиноподобные факторы роста)

IL – интерлейкины

IQR – интерквартильный размах (при проведении ультразвуковой эластографии печени показатель характеризует однородность полученных данных по оценке эластичности печеночной паренхимы)

IS-Pro – метод анализа состава микробиоты (фактически нацелен на идентификацию межгенного спейсера /IS/ между 16S рРНК и 23S рРНК у определяемых микроорганизмов)

LCA – литохолевая кислота (относится к вторичным желчным кислотам)

LPS – липополисахариды бактерий

MEOS – микросомальная система окисления этанола до уксусного альдегида

MeSO₂-ПХД – метилсульфон ПХД (метаболит полихлорированного дифенила)

MeS-ПХД – метилсульфид ПХД (метаболит полихлорированного дифенила)

OTU – операционная таксономическая единица

NK – натуральные киллеры (NK-клетки с цитотоксической активностью)

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

PAMPs – паттерны патогенности микроорганизмов *in vivo* являющиеся растворимыми молекулярными структурами

PXR – прегнановый X рецептор (у млекопитающих выполняет функцию ядерного рецептора, контролирующего защиту организм от ксенобиотиков)

qPC – количественная полимеразная цепная реакция

SCFAs – короткоцепочечные жирные кислоты

SIBO – избыточный бактериальный рост в тонкой кишке

sIgA – секреторный иммуноглобулин А-класса

T α MCA – тауро- α -мурихолевая желчная кислота

T β MCA – тауро- β -мурихолевая желчная кислота

TEQ – токсический эквивалент (используется в качестве показателя при определении уровня загрязнения окружающей среды)

TGF β – трансформирующий фактор роста

TGR5 – G-белок-связанный трансмембранный рецептор для желчных кислот

TNF α – фактор некроза опухоли альфа (кахексин)

UGT1-06 – UDP-глюкуронозилтрансфераза (фермент второй фазы функционирования суперсемейства ферментов цитохрома P450)

VDR – рецептор для витамина D

VLDL (ЛПОНП) – липопротеины очень низкой плотности (образуются в печени из липидов и аполипопротеинов)

XRE – чувствительный к ксенобиотикам элемент (участвует в функционировании специфичных к ксенобиотикам клеточных рецепторов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айтбаев, К.А., Неалкогольная жировая болезнь печени: эпигенетический взгляд на патогенез и новые возможности терапии / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, Ж.А. Муркамилова, В.В. Фомин, И.О. Кудайбергенова, Юсупов Ф.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7 (203). – С. 171–176.
2. Акалаев, Р.Н. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации (обзор литературы) / Р.Н. Акалаев, А.А. Стопницкий, Г.З. Арипходжаева, М.К. Саидова // Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т. 13., № 6. – С. 95–102.
3. Алексанин, С.С. Показатели профессионального травматизма и смертности у сотрудников государственной противопожарной службы России (1996-2015 гг) / С.С. Алексанин, Е.В. Бобринев, В.И. Евдокимов, А.А. Кондашов, В.И. Сибирко, В.В. Харин // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2018. – № 3. – С. 5–25.
4. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 8–20.
5. Ардатская, М.Д. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени / М.Д. Ардатская, Г.В. Гарушьян, Р.П. Мойсак // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5 (153). – С. 24–31.
6. Ардатская, М.Д. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции / М.Д. Ардатская, Г.В. Гарушьян, Р.П. Мойсак // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 2. – С. 5–12.

7. Балукowa, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / Е.В. Балукowa, Ю.П. Успенский // Поликлиника. – 2014. – Спецвыпуск № 1. (Гастроэнтерология). – С. 45–48.
8. Бацков, С.С. Введение в неинфекционную гепатологию / С.С. Бацков // СПб.: Крисмас+. 2004. – 192 с.
9. Бацков, С.С. Состояние микробиоты кишечника у спасателей МЧС России, страдающих функциональными заболеваниями органов пищеварения / С.С. Бацков, Г.Г. Родионов, Е.В. Муллина // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2016. – № 3. – С. 27–35. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-3-27-35.
10. Башарин, В.А. Токсикология пульмонотоксикантов / В.А. Башарин, С.В. Чепур, П.Г. Толкач, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров, О.А. Кузнецов, Д.В. Овчинников, П.К. Потапов, Д.Т. Сизова / учебное пособие. ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург». – 2021. – 88 с.
11. Башарин, В.А. Токсикология продуктов горения полимерных материалов / В.А. Башарин, С.В.Чепур, П.Г. Толкач, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров, М.А. Тюнин, Д.А. Халютин, Н.Ф. Маркизова, А.В. Дмитриев, А.В. Завирский / Учебное пособие. СПб. – 2022. – 72 с.
12. Буеверов, А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного сеатогепатита / А.О. Буеверов, М.В. Маевская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
13. Венцловaйте, Н.Д. Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени / Н.Д. Венцловaйте, Л.Г. Горячева, Н.В. Гончар, В.А. Грешнякова, Н.А. Ефремова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 97–105. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105>
14. Ветошкин, А.А. Масс-спектрометрия микробных маркеров в синовиальной жидкости при травмах и артритах коленного сустава / А.А. Ветошкин, Г.Г. Родионов // Поликлиника. – 2014. – № 1–3. – С. 11–15.
- 15.

16. Гацура, В.Ю. Состояние резидентной микробной ассоциации кишечника и ее взаимосвязь с концентрацией диоксинов в липидах крови у пожарных / В.Ю. Гацура, С.С. Бацков, М.В. Санников // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2021. – № 3. – С. 77–82. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-3-77-82.
17. Гимадиев, Р.Р. Диагностическая значимость циркулирующих микроРНК при неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы) / Р.Р. Гимадиев, А.Р. Ниязов, В.Е. Мухин, П.П. Огурцов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 12. – С. 723–729.
18. Гладких, В.Д. Оксиды углерода. Физиологическая значимость и токсичность / В.Д. Гладких– М.: Комментарий, 2021 – 272 с.
19. Гладких, В.Д. Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты [монография], под ред. проф. В. Д. Гладких и М. Б. Иванова / В.Д. Гладких, М.Б. Иванов, А.В. Алехнович и др. – Москва : Комментарий, 2020. – 223 с.
20. Гребенюк А.Н. Оценка профессионального риска здоровью пожарных от воздействия химических веществ / А.Н. Гребенюк, Л.А. Кушнир // Медицина труда и пром. экология. – 2010. – № 12. – С. 10–14.
21. Гриневич, В.Б. Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, О.И.Ефимов, Н.Л. Денисов // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 19–24.
22. Гронская, С.А. Некласические гормоны из семейства факторов роста фибробластов / С.А. Гронская, Н.В. Русяева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко // Проблемы Эндокринологии. – 2024. – №70(5). – С. 23–33. <https://doi.org/10.14341/probl13441>
23. Деревщикова, Д.М. Вредные вещества, выделяющиеся при горении и термическом разложении строительных и декоративно-отделочных

материалов, как основной опасный фактор пожара / Д.М. Деревщикова, А.М. Зайцев // Студент и наука. – 2019. – № 2. – С. 77–84.

24. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 806 с.

25. Евдокимов, В.И. Случаи заболеваемости с трудопотерями у сотрудников подразделений МЧС России и работающего населения России / В.И. Евдокимов, Е.В. Бобринев // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2019. – № 4. – С. 24–32. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-4-24-32.

26. Ефремова, Н.А. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим гепатитом С, неалкогольной жировой болезнью печени на различных стадиях заболеваний печени / Н.А. Ефремова, А.О. Никифорова, В.А. Грешнякова // Морская медицина. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 24–39.

27. Зайцева, И.А. Диоксины - канцерогенные загрязнители пищевых продуктов / И.А. Зайцева // Управление качеством. – 2022. – № 1. – С. 10–13.

28. Заусалина, А.И. Токсические поражения печени лекарственными средствами / А.И. Заусалина, Н.М.Акифьева, А.О. Бурнасова // Студенческий. – 2021. – № 21-2 (149). – С. 48–52.

29. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, И.Н. Тихонов, Е.Н.Широкова, А.О. Буеверов, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова, В.В. Цуканов, С.Н. Маммаев, И.В. Маев, Л.К. Пальгова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26(2). – С. 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.

30. Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Дранкина, О.Н. Корнеева. – М.: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2011. – 220 с.

31. Измайлова, С.М. Полиморфные варианты генов биотрансформации ксенобиотиков и репарации днк как маркеры предрасположенности к развитию злокачественных новообразований мочевого пузыря / С.М. Измайлова [и др.] // Биомика. – 2012. – Т. 2, №2. – С. 54–67.
32. Илюшина, Н.А. Генетическая токсикология в гигиене / Н.А. Илюшина // Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30, № 5. – С. 271–276.
33. Кашуро, В.А. Химический гомеостаз организма и система биотрансформации ксенобиотиков: биохимические и иммунологические аспекты метаболизма токсикантов и лекарств / В.А. Кашуро, В.К. Козлов, Е.Г. Батоцыренова // В кн.: Козлов В.К. и др. Основы иммунотоксикологии. Том 1. Общая иммунотоксикология. Иммунотоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания / под ред. В.К. Козлова. – М.: Комментарий. – 2019. – С. 63–123.
34. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
35. Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. / под ред. проф. В.В. Меньшикова / В.В. Меньшиков, ред. – М.: Лабинформ. – РАМЛД, 1999. – 352 с.
36. Ковалева, В.Н. Оценка токсического влияния диоксинов на репродуктивную систему человека / В.Н. Ковалева, Г.М. Чечетин // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 108а.
37. Ковансков, В.Е. Апробация модели жировой дистрофии печени, индуцированной оротовой кислотой / В.Е. Ковансков, Д.Ю. Ивкин, Е.Д. Семивеличенко, Г.А. Плиско, Е.А. Копачёва, К.О. Сидоров // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 240–245.
38. Козлов, В.А. Активность цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ и функции иммунокомпетентных клеток / В.А. Козлов, Г.Ю. Любимов, Н.Н. Вольский // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 12. – С. 8–13.

39. Козлов, В.К. Глава 1. Иммунореактивность организма и иммунитет / В.К. Козлов, А.С. Симбирцев // В кн.: Козлов В.К. и др. Основы иммунитоксикологии. Том 1. Общая иммунитоксикология. Иммунитоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания / под ред. В.К. Козлова. – М.: Комментарий. – 2019. – С. 24–62.
40. Козлов, В.К. Глава 3. Принцип, методология и технологии оценки иммунореактивности организма при воздействии токсикантов / В.К. Козлов, В.А. Кашуро, С.В. Петленко // В кн.: Козлов В.К. и др. Основы иммунитоксикологии. Том 1. Общая иммунитоксикология. Иммунитоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания / под ред. В.К. Козлова. – М.: Комментарий. – 2019. – С. 124–171.
41. Козлов, В.К. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, стадийная трансформация, синдромальные проявления / В.К. Козлов, В.В. Стельмах // В кн.: Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты: монография / под ред. Л.П. Хорошиной. – Москва: Из-во ООО «Концепт Дизайн», 2014. – С. 97–153.
42. Козлов, В.К. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени. Часть 1. Патогенез, стадийная трансформация, синдромальные проявления: Руководство для врачей / В.К. Козлов, В.В. Стельмах. – Санкт-Петербург: Тактик Студии, 2018. – 88 с.
43. Козлов, В.К. Объект хранения и уничтожения промышленных отходов: дисфункция иммунной системы у персонала и населения близлежащих территорий. Этиопатогенез иммунных нарушений / В.К. Козлов, С.В. Петленко // В кн.: Козлов В.К. и др. Основы иммунитоксикологии. Том 2. Частная иммунитоксикология. Объекты химической опасности: иммунитоксикологические аспекты / под ред. В.К. Козлова. – М.: Комментарий. – 2019. – С. 106–212.

44. Козлов, В.К. Объекты высокой химической опасности как модель длительного воздействия на человека комплекса ксенобиотических факторов. Экологическая опасность и экологические риски. Иммунотоксиканты объектов химической опасности / В.К. Козлов, С.В. Петленко // В кн.: Козлов В.К. и др. Основы иммунотоксикологии. Том 2. Частная иммунотоксикология. Объекты химической опасности: иммунотоксикологические аспекты / под ред. В.К. Козлова. – М.: Комментарий. – 2019. – С. 9–105.
45. Козлов, В.К. Оксидативный стресс и иммунная дисфункция при неалкогольном стеатогепатите / В.К. Козлов, В.В. Стельмах // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3-4 (36-37). – С. 199.
46. Конопля, Н.А. Иммунная реактивность при токсическом поражении печени алкогольной этиологии / Н.А. Конопля, С.А. Долгарева, А.В. Сорокин, Г.Н. Рыжикова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. № 2-2 (22). – С. 1051–1053.
47. Корнеева, О.Н. Новый взгляд на проблему ожирения: микрофлора, НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 135.
48. Кравченко, С.Д. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП / С.Д. Кравченко, Н.М. Козлова, О.В. Тирикова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 8 (122). – С. 22–27
49. Кривошеев, А.Б. Молекулярно-генетические исследования при первичном стеатозе печени / А.Б. Кривошеев, А.А. Гуражева, К.Ю. Бойко, Е.Ю. Левыкина, В.Н. Максимов, М.А. Кондратова // Сибирский медицинский вестник. – 2020. – № 3. – С. 25–29.
50. Крийт, В.Е. Влияние полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы на уровень кумуляции диоксинов в организме сотрудников МЧС России // В.Е. Крийт, М.В. Санников, Ю.Н. Сладкова, А.О. Пятибрат // Медико-биологические и социально-психологические проблемы

безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2020. – № 2. – С. 55–68. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68

51. Крийт, В.Е. Оценка концентрации диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2020. – № 10 (331). – С. 65–74.

52. Кузнецов, Ю.Е. Пул жёлчных кислот, его предикторные функции и влияние на патологии гепатобилиарной системы / Ю.Е. Кузнецов, А.М. Лунегов, В.С. Понамарёв, Е.Б. Ромашова // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2022. – №23(5). – С. 587–599. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>

53. Кузьмина, Н.С. Изменения метилирования ДНК, индуцированные диоксинами и диоксиноподобными соединениями, как возможный предиктор развития заболеваний / Н.С. Кузьмина, Т.М. Лыонг, А.В. Рубанович // Генетика. – 2020. – Т. 56., № 10. – С. 1136-1149.

54. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб. – 2004. – 720 с.

55. Лавренов, А.Р. Оценка начальных проявлений токсического процесса в условиях хронического действия малых субтоксичных доз диоксинов, загрязняющих среду / А.Р. Лавренов, К.Г. Орджоникидзе, В.С. Румак, А.И. Ким, Н.В. Умнова // Экология человека. – 2022. – № 3. – С. 57–66.

56. Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.В. Туркина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 185(1). – С. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

57. Лазебник, Л.Б. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, С.Н. Джадхав, С.И. Ситкин,

П.В. Селиверстов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 5 (165). – С. 29–41.

58. Луковникова, Л.В. Система биомониторинга химических загрязнений и оценка влияний токсикантов на здоровье человека: проблемы и пути их решения / Л.В. Луковникова, А.В. Фомичев, Н.Б. Иваненко, Е.Б. Шустов, М.Б. Иванов, И.К. Журкович, А.М. Малов, А.А. Ганеев // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2020. – № 4. – С. 111–124.

59. Макаров, И.О. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени, как о проявлении метаболического синдрома / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Т.В. Шеманаева, Р.Д. Казаков // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 50, № 1.5. – С. 685–692.

60. Маркизова, Н.Ф. Токсичные компоненты пожаров / Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 208 с.

61. Маслова, О.В. Диоксины - современные супертоксианты / О.В. Маслова // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2015. – № 5-2. – С. 231–234.

62. Мельдеханов, Т.Т. Токсические лекарственные поражения печени / Т.Т. Мельдеханов, А.Д. Куттыбаев, Ж.А. Иманбекова, Г.А. Терликбаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 66–69.

63. Метаболический синдром / под ред. В. Фонсеки: пер. с англ. – М.: «Практика», 2011. – 272 с.

64. Меры профилактики на диоксиноопасных производствах: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 20 с.

65. Мешков, Н.А. Оценка факторов риска профессиональной деятельности и состояние здоровья сотрудников противопожарной службы / Н.А. Мешков,

- И.В. Бухтияров, Е.А. Вальцева // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60., № 10. – С. 658–673.
66. Мирзакаримова, Д.Б. Биохимических и морфологические проявления поражений печени при лечении токсического гепатита / Д.Б. Мирзакаримова, Ш.Т. Абдукодилов // Экономика и социум. – 2022. – № 3-1 (94). – С. 363–366.
67. Могиленкова, Л.А. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека / Л.А. Могиленкова, В.Р. Рембовский // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. № 3. – С. 255–262.
68. Морозова, О.А. Новый подход к дифференциальной диагностике неалкогольной и алкогольной болезни печени / О.А. Морозова, А.В. Морозова, Н.В. Мальцева, Н.А. Бичан // Медицина в Кузбассе. – 2022. – Т. 21. № 3. – С. 30–35.
69. Москалев, А.В. Лабораторные методы оценки иммунного статуса / А.В. Москалев, В.Н. Цыган, А.В. Чечеткин и др. // В кн.: Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. [В.В. Алексеев и др.]; под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 243–337.
70. Ожирение / под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.
71. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрическое индикация микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах / Г.А. Осипов, А.М. Демина // Вестн. РАМН. – 1996. – Т. 13, № 2. – С. 15–27.
72. Передела, А.С. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов без ожирения / А.С. Передела, Е.А. Афанасьева, Н.В. Соловьёва // Научные исследования XXI века. – 2021. – № 4 (12) – С. 119–123.
73. Петров В.Г., Трубачев А.В. Оценка кинетических характеристик реакций образования полихлорированных диоксинов, дибензофуранов и бифенилов при горении твердого ракетного топлива / В.Г. Петров, А.В. Трубачев // Химическая физика и мезоскопия. – 2002. – Т. 4., № 2. – С. 141–154.

74. Петров, Р.В. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин и др. // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–62.
75. Пильник, Е.Н. Роль антропогенных дерматотоксикантов в формировании угревой болезни у подростков / Е.Н. Пильник, Л.Е. Дерягина, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат // Экология человека. – 2023. – № 3. – С. 199-211
76. Пирогова, И.Ю. Способ неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени при НАЖБП / И.Ю. Пирогова, Т.В. Неуймина, С.В. Яковлева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 35–35.
77. Полунина, Т.Е. Микробиота и заболевания печени / Т.Е. Полунина // Лечащий врач 2018. – № 8. – С. 7–14
78. Пронина Г.А. Патогенетические особенности метаболического синдрома у спасателей поисково-спасательных формирований МЧС России / Г.А. Пронина, С.С. Бацков, Е.Д. Пятибрат, А.О. Пятибрат // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – №4. – С. 44–48.
79. Пронина Г.А. Особенности моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта у спасателей МЧС России с метаболическим синдромом / Г.А. Пронина, С.С. Бацков, Е.Д. Пятибрат, А.В. Гордиенко // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2014. – № 2. – С. 61–67.
80. Пырерко, Л.В. Воздействие диоксинов на здоровье человека / Л.В. Пырерко // Актуальные научные исследования в современном мире: материалы межд. науч-практ. конф. [Электронное издание] / под общ. ред. А.И. Вострецова. Нефтекамск. – 2018. – С. 22–25.
81. Ревазова, Ю.А. Нестабильность генома и действие химических веществ / Ю.А. Ревазова // В сб.: Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности. – СПб., 2001. – С. 178–181.
82. Рембовский, В.Р. Персонализированный подход в экспериментальной токсикологии / В.Р. Рембовский, Л.А. Могилenkova, П.П. Бельтюков

// Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2020. – Т. 21. – С. 442–451.

83. Рембовский, В.Р. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм / В.Р. Рембовский, Л.А. Могиленкова. – СПб.: Изд-во Политехи, ун-та, 2017. – 384 с.

84. Родионов, Г.Г. Оценка пристеночной микробиоты кишечника здоровых людей методом газовой хромато-масс-спектрометрии / Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, Е.В. Светкина [и др.]. // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 6. – С. 34–42. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42.

85. Российское общество по изучению печени (РОПИП) <https://rsls.ru>

86. Рукавишников, В.С. Профилактика профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний у пожарных: (метод. рекомендации). / В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман, В.Б. Дорогова, Бодиенкова Г.М. – Ангарск. – 2006. – 52 с.

87. Румак, В.С. Молекулярная токсикология диоксинов / В.С. Румак, Н.В. Умнова, Г.А. Софронов, Д.С. Павлов. – СПб.: Наука, 2013. – 63 с.

88. Румак, В.С. Диоксины и безопасность биосистем: результаты натурных исследований / В.С. Румак, Н.В. Умнова // Жизнь Земли. – 2018. – № 40(3). – С. 308–323.

89. Румак, В.С. Биомониторинг состояния загрязненной диоксинами среды в окрестностях свалки: к минимизации риска для здоровья населения / В.С. Румак, Н.В. Умнова // Химическая безопасность. – 2020. – Т. 4., № 2. – С. 68–79.

90. Румак, В.С. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов / В.С. Румак, Н.В. Умнова, Г.А. Софронов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 3-4. – С. 77–84.

91. Румак, В.С. Тропцентр–98. Медицинская экотоксикология и экологическая химия диоксинсодержащих экотоксикантов / В.С. Румак [и др.]. – Москва–Ханой, 1997. – С. 11–39.

92. Салль, Т.С. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени / Т.С. Салль, Е.С. Щербакова, С.И. Ситкин, Т.Я. Вахитов, И.Г. Бакулин, Е.В. Демьянова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 120–131.
93. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.
94. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
95. Сеницына, Т.А. Клинические и лабораторные особенности НАЖБП // Дневник казанской медицинской школы / Т.А. Сеницына. – 2013. – № 1 (1). – С. 128–129.
96. Сеницына, Т.А. Клинические особенности и сопутствующая патология у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) / Т.А. Сеницына // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – № 1 (1). – С. 130.
97. Софронов, Г.А. Экстренная токсикология / Г.А. Софронов, М.В. Александров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 272 с.
98. Софронов, Г.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование / Г.А. Софронов, В.Р. Рембовский, А.С. Радилов, Л.А. Могиленкова // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 17–28. doi.org/10.17816/MAJ19117-28
99. Софронов, Г.А. Возможные риски хронического воздействия малых доз диоксинов для здоровья населения: к методологии выявления токсических эффектов / Г.А. Софронов, В.С. Румак, Н.В. Умнова, и др. // Медицинский академический журнал. – 2016. – № 16(3). – С. 7–18.
100. Софронов, Г.А. Качество жизни лиц, перенесших острое отравление продуктами горения / Г.А. Софронов, В.С. Черный, А.М. Александров // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2 (38). – С. 5–10.

101. Стельмах, В.В. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Г. Радченко, А.С. Некрасова // Клиническая медицина. – 2012. – № 7. – С. 35–41.
102. Сычева, Л.П. Актуальные проблемы генетической токсикологии / Л.П. Сычева, В.С. Журков, Ю.А. Рахманин // Генетика. – 2013. – Т. 49., № 3. – С. 293–299.
103. Теплюк, Д.А. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени / Д.А. Теплюк, М.Ч. Семенистая, С.М. Сороколетов, Л.Б. Лазебник, Ч.С. Павлов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 8 (192). – С. 167–174.
104. Токтогулова, Н.А. Сравнительный анализ и систематический обзор рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени / Н.А. Токтогулова // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. № 1. – С. 107–112.
105. Усманова, У.И. Структура фиброза печени у больных с НАЖБП в ассоциации с ожирением и метаболическим синдромом / У.И. Усманова, А.А. Козимжонов, Р.Б. Муйдинжонов // Экономика и социум. – 2019. – № 12 (67). – С. 1060–1066.
106. Устинова, М.Н. Актуальные вопросы патофизиологии НАЖБП и ССЗ / М.Н. Устинова // International Journal of Medicine and Psychology. 2021. Т. 4. № 6. С. 138–143.
107. Хамроев, Х.Н. Токсическое поражение печени в острой фазе отравления этанолом, и его экспериментальная коррекция соединением цинка / Х.Н. Хамроев // Новый день в медицине. – 2022. – № 7 (45). – С. 37–42.
108. Харина, Г.В. Термодинамические свойства некоторых прекурсоров диоксинов / Г.В. Харина, С.В. Анахов // Химия. Экология. Урбанистика. – 2021. – Т. 1. – С. 11–15.
109. Холов, А.К. Влияние ферусинола на антитоксическую и экскреторную функции печени при токсическом поражении печени СС14 / А.К. Холов, Г.В.

- Разыкова, П. Раупова, Д.А. Азонов // Здравоохранение Таджикистана. – 2011. – № 3 (310). – С. 75–79.
110. Черняк, Ю.И., Воздействие диоксинов на пожарных / Ю.И. Черняк, Д.А. Грассман // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 6. – С. 18–21
111. Черняк, Ю.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков / Ю.И. Черняк, Д.А. Грассман, С.И. Колесников. – Новосибирск: Наука. – 2007. – 134 с.
112. Черняк, Ю.И. Определение энзиматической активности цитохрома P450(cyp)1a2 у "шелеховских" пожарных / Ю.И. Черняк, Н.И. Портяная, А.П. Меринова, и др. // Токсикологический вестник. – 2002. – № 2. – С. 5–10.
113. Черняк, Ю.И., Модификация диоксин-сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных / Ю.И. Черняк, А.А. Шелепчиков, Д.А. Грассман // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 2 (54). – С. 65–71
114. Черняк, Ю.И. Влияние диоксинов, возраста, курения и полиморфизма CYP1A2*1F (-163C>A) гена CYP1A2 на состояние фазы I биотрансформации ксенобиотиков у пожарных / Ю.И. Черняк, А.А. Шелепчиков, Д.А. Грассман, и др. // IV Съезд токсикологов России: сборник трудов. Под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. Москва: Изд-во Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ. – 2013. – С. 541–543.
115. Чеснокова, Л.В. Инсулинорезистентность и P-FOX ингибитор у больных с метаболическим синдромом и НАЖБП / Л.В. Чеснокова, Ю.А. Петрова // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 5 (54). – С. 32.
116. Шахтамиров, И.Я. Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в чеченской республике. сообщение 1. микроядерный тест в эритроцитах птиц / И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков,

- Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2014. – 1(11). С. 65–70
117. Шахтамиров, И.Я. Значение биоэкологического мониторинга стойких органических загрязнителей и оценка их генотоксических эффектов в системе экологической безопасности / И.Я. Шахтамиров, В.Ю. Кравцов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2014. – № 1. – С. 85–92.
118. Шептулина, А.Ф. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // РЖГГК. – 2013. – Т.23., №5. – С.32–45.
119. Шиповская, А.А. Значение факторов риска в распознавании НАЖБП / А.А. Шиповская, О.П. Дуданова, Н.А. Ларина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 114–114b.
120. Шиповская, А.А. Роль цитокинов в диагностике воспаления при НАЖБП / А.А. Шиповская, О.П. Дуданова, Н.А. Ларина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 105–105a.
121. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
122. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
123. Ярилин, А.А. Т-клетки – недавние эмигранты из тимуса / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. – 2012. – Т. 33., № 6. – С. 326–334.
124. Abu-Shanab, A. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease / A. Abu-Shanab, E.M. Quigley // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 7. – P. 691–701.
125. Akhmedov, V.A. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease / V.A. Akhmedov, O.V. Gaus // Therapeutic Archive. – 2019. – Voi. 91 (2). – P. 143–148. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051

126. Androutsopoulos, V.P. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention / V.P. Androutsopoulos, A.M. Tsatsakis, D.A. Spandidos // *BMC Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – P. 187. DOI: 10.1186/1471-2407-9-187.
127. Arsenescu, V. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis | V. Arsenescu, R.I. Arsenescu, V. King, H. Swanson, L.A. Cassis // *Environ Health Perspect.* – 2008. – N. 116. – P. 761–768.
128. Barouki, R. The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein / R. Barouki, X. Coumoul, P. Fernandez-Salguero // *FEBS Lett.* – 2007. – N. 581. – P. 3608–3615.
129. Birnbaum, L.S. The mechanism of dioxin toxicity: Relationship to risk assessment / Birnbaum L.S. // *Environ. Health Perspect.* – 1994. – Vol. 102, suppl. 9. – P. 157–167. DOI: 10.1289/ehp.94102s9157
130. Brushlinsky, N. World of Fire Statistics = Мировая пожарная статистика = Die Feuerwehrstatistik der Welt: Report = отчет = Bericht [Electronic resource] / N. Brushlinsky, M. Ahrens, S. Sokolov, P. Wagner // Center of Fire Statistics of CTIF. [S. l.]. – 2021. – N 26. – 66 p. URL: <http://www.ctif.org>.
131. Buck Louis, G. M. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview / G. M. Buck Louis // *Reproduction*. – 2014. – N. 147. – P. 97–104.
132. Chernyak, Yu.I. Impact of AhRR (565C > G) polymorphism on dioxin dependent CYP1A2 induction / Yu.I. Chernyak, J.A. Grassman// *Toxicology Letters*. – 2020. – Vol. 320. – P. 58–63. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.12.002.
133. Cromar, K. Informing about the risks associated with air pollution in the WHO European Region: an overview of air quality indices and lessons learned / K. Cromar, N. Lazrak // Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023 License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
134. Didelot, X. Impact of recombination on bacterial evolution // X. Didelot, M.C. Maiden // *Trends Microbiol.* – 2010. – Vol. 18(7). – P. 315–22. DOI: 10.1016/j.tim.2010.04.002.

135. Finelli, C. Nonalcoholic fatty liver disease, diet and gut microbiota / C. Finelli, G. Tarantino // *EXCLI J.* – 2014. – N. 13. – P. 461–490
136. Fuchs, M. Non-alcoholic fatty liver disease: a pathophysiological perspective / M. Fuchs, A.J. Sanyal // In: *The liver: biology and pathobiology* / Eds.: Arias I.M, [et al.]. – 5th. ed. – Wiley-Blackwell, 2009. – P. 719–741.
137. Fujii-Kuriyama, Y. Molecular mechanisms of AhR functions in the regulation of cytochrome P450 genes / Y. Fujii-Kuriyama, J. Mimura // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – N. 338. – P. 311–317.
138. Hansen, S. et al. Maternal concentrations of persistent organochlorine pollutants and the risk of asthma in offspring: results from a prospective cohort with 20 years of follow-up. *Environ / S. Hansen, et al. // Health Perspect.* – 2014. – N. 122. – P.93–99.
139. Harper, P.A. Regulating the regulator: Factors that control levels and activity of the aryl hydrocarbon receptor / P.A. Harper, D.S. Riddick, A.B. Okey // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 72, No. 3. – P. 267–279. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.01.007.
140. Hartmann, P. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice / P. Hartmann, K. Hochrath, A. Horvath, et al. // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67(6). – P. 2150–2166. doi: 10.1002/hep.29676.
141. Hu, K. Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related dioxin-like compounds / K. Hu, N.J. Bunce // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* – 1999. – N.2. – P. 183–210.
142. Kerkvliet N.I. TCDD: an environmental immunotoxicant reveals a novel pathway of immunoregulation – a 30-year odyssey / N.I. Kerkvliet // *Toxicol. Pathol.* – 2012. – N. 40(2). – P. 138–142. DOI: 10.1177/0192623311427710
143. Kern, P.A. The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver / P.A. Kern, R.B. Fishman, W. Song [et al.] // *Toxicology.* – 2002. – Vol. 171, N 2-3. – P. 117–125. DOI: 10.1016/s0300-483x(01)00564-9.

144. Kim K.-S. et al. Associations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance // *Chemosphere*. – 2014. – N 94. – P. 151–157.
145. Komar, A.A. Hepatic SOD1 gene expression changes in the NAFLD pathogenesis in obesity / Komar A.A., Shunkina D.A., Vulf M.A., // *Medical Immunology (Russia)*. – 2021. – T. 23. – № 4. – C. 761-766.
146. Le Roy, T. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice / T. Le Roy et al. // *Gut*. – 2012. – N 62. – P. 1787–1794.
147. Letcher, R. J., Klasson-Wehler, E. & Bergman, A. in *New Types of Persistent Halogenated Compounds* (ed. Paasivirta J.) // Springer-Verlag. – 2000. – P. 315–359.
148. Ma, J. Gut microbiota-brain bile acid axis orchestrates aging-related neuroinflammation and behavior impairment in mice / Ma J., Li M., Bao Y., [et al.] // *Pharmacol Res.* – 2024. – Vol. 208. – P. 107361. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107361.
149. Ma, Q. Induction of CYP1A1. The AhR/DRE paradigm: transcription, receptor regulation, and expanding biological roles / Q. Ma // *Curr. Drug Metab.* – 2001. – Vol. 2, N. 2. – P. 149–164. DOI: 10.2174/1389200013338603.
150. Mai, V. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health / V. Mai, P.V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, No.1. – P. 81–85. DOI: 10.3748/wjg.15.81.
151. Matthews, D.R. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and β -Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419. DOI: 10.1007/BF00280883.
152. Miyata, M. Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal fibroblast growth factor 15 expression / M.

- Miyata, Y. Takamatsu, H. Kuribayashi, Y. Yamazoe // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2009. – Vol. 331(3). – P. 1079–1085. DOI: 10.1124/jpet.109.160093.
153. Mosina, L. Non-alcoholic fatial diseases of the liver: historical aspect of the formation of nosological unit, etiology and pathogenetic peculiarities of this pathology (literature review) / L. Mosina, D. Korobkov, E. Mokina [et al.]. // Бюллетень науки и практики = Bulletin of Science and Practice. – 2018. – Vol. 4, N. 12. – P. 182–189. DOI: 10.5281/zenodo.2256509.
154. Mosina L.M., Korobkov D.M., Stepanov N.Yu. [et al.]. On the question of some correlation links of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatial liver disease // International Research Journal. – 2019. – N 1-1 (79). – P. 132–134. DOI: 10.23670/IRJ.2019.79.1.025.
155. Mouzaki, M. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease / M. Mouzaki, E.M. Comelli, B.M. Arendt, J. Bonengel, S.K. Fung, S.E. Fischer, et al. // Hepatology. – 2013. – N. 58. – P. 120–127. DOI: 10.1002/hep.26319.
156. Mrema E.J. et al. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity / E.J. Mrema et al. // Toxicology. – 2013. – N 307. – P. 74–88.
157. Myers, M.I. Mechanisms of benzo(a)pyrene induced modulation of antigen presentation / M.I. Myers, Z.B. Schook, P.H. Bick // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1987. – Vol. 242, No. 2. – P. 399–404.
158. Neubert, R. Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system 1. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens / R. Neubert, L. Maskov, J. Webb [et al.] // Life Sci. – 1993. – Vol. 53, No. 26. – P. 1995–2006. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90021-t.
159. Neuschwander-Tetri, B.A. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial / B.A. Neuschwander-Tetri, R. Loomba, A.J. Sanyal, J.E. Lavine, M.L. Van Natta, M.F. Abdelmalek, et al. // Lancet. – 2015. – N. 385. – P. 956–965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

160. Nieuwdorp, M. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism / M. Nieuwdorp, P.W. Gilijamse, N. Pai, L.M. Kaplan // *Gastroenterology*. – 2014. – N. 146. – P. 1525–1533. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
161. Park H.-Y. et al. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study / H.-Y. Park et al. // *Environ. Health*. – 2010. – N. 9. – P. 51–57.
162. Qin, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, et al. // *Nature*. – 2010. – Vol. 464. – P. 59–65.
163. Renwick, A.G. Environmental carcinogens and large bowel cancer / A.G. Renwick, B.S. Drasar // *Nature*. – 1976. – N. 263. – P. 234–235
164. Robles-Alonso V., Guarner F. From basic to applied research: lessons from the human microbiome projects // *J Clin Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 48. S 1. – P. 3–4.
165. Romano, K.A. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide / K.A. Romano, E. Vivas, D. Amador-Noguez, F. Rey // *mBio*. – 2015. – Vol. 6, N 2. Article e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14.
166. Scheline, R.R. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms / R.R. Scheline, // *Pharmacol. Rev.* 1973. – N. 25. – P. 451–523.
167. Schnabl, B. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases / B. Schnabl, D.A. Brenner // *Gastroenterology*. – 2014. – N. 146. – P. 1513–1524. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
168. Sekirov, I.B. Gut microbiota in health and disease / I. Sekirov, S.L. Russell, L..C.M. Antunes, B.B. Finlay` // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, No. 3. – P. 859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
169. Smialowicz, R.J. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on humoral immunity and lymphocyte subpopulations: Differences between mice and rats / R.J. Smialowicz, M.M. Riddle, W.C. Williams [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 124, No. 2. – P. 248–256. DOI: 10.1006/taap.1994.1029

170. Snedeker, S.M. Do interactions between gut ecology and environmental chemicals contribute to obesity and diabetes? / S.M. Snedeker, A.G. Hay // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120. – P. 332–339.
171. Staples, J.E. Thymic alterations induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin are strictly dependent on aryl hydrocarbon receptor activation in hemopoietic cells / J.E. Staples, F.G. Murante, N.C. Fiore [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160, N. 8. – P. 3844–3854.
172. Tang, W.H. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W.H. Tang, Z. Wang, B.S. Levison et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – N. 368(17). – P. 1575–1584.
173. The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants // *American Journal of International Law.* – 2001. – Vol., Issue 3. – P. 692–708. <https://doi.org/10.2307/2668517>.
174. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). (2010) Recommended Toxicity Equivalence Factors (TEFs) for Human Health Risk Assessments of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and Dioxin-Like Compounds. Risk Assessment Forum, Washington, DC. EPA/600/R-10/005
175. Uemura, H. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population / H. Uemura, K. Arisawa, M. Hiyoshi, A. Kitayama, H. Takami, F. Sawachika, et al. *Environ Health Perspect.* – 2009. – N. 117. – P. 568–573.
176. Verstraete, F. Development and implementation of an EC strategy on dioxins, furans and dioxin-like PCBs in food and feed / F. Verstraete // *Environ Sci. Pollut Res. Int.* – 2002. – Vol. 9, No. 5: – P. 297–299. DOI: 10.1007/BF02987569.
177. Viluksela, M. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on liver phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) activity, glucose homeostasis and plasma amino acid concentrations in the most TCDD-susceptible and the most TCDD-resistant rat strains / M. Viluksela, M. Unkila, R. Pohjanvirta [et al.]. //

- Arch. Toxicol. – 1999. – Vol. 73, N 6. – P. 323–336. DOI: 10.1007/s002040050626.
178. Walisser, J.A. Aryl hydrocarbon receptor-dependent liver development and hepatotoxicity are mediated by different cell types / J.A. Walisser, E. Glover, K. Pande, A.L. Liss, C.A. Bradfield // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – N. 102. – P. 17858–17863.
179. Werck-Reichhart, D. Cytochromes P450: a success story / D. Werck-Reichhart, R. Feyereisen // *Genome Biology*. – 2000. – N. 1(6). – P. 3003.1–3003.9.
180. Whitlock, J.P. Induction of cytochrome P4501A1 / J.P. Whitlock // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1999. – Vol. 39. – P. 103–125. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.39.1.103.
181. Wiest, R. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis / R. Wiest, M. Lawson, M. Geuking // *J. Hepatol.* – 2014. – N. 60(1). – P. 197–209.
182. Zhu, L. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH / L. Zhu, S.S. Baker, C. Gill et al. // *Hepatology*. – 2013. – N. 57(2). – P. 601–609.
183. Mathew, N. Dioxins and their impact: a review of toxicity, persistence, and novel remediation strategies / N. Mathew, A. Somanathan, A. Tirpude, A.M. Pillai, P. Mondala, T. Arfin // *Anal. Methods*. – 2025. – 17. – P. 1698–1748; <https://doi.org/10.1039/D4AY01767F>
184. Pohjanvirta, R. Novel Aspects of Toxicity Mechanisms of Dioxins and Related Compounds / R. Pohjanvirta, M. Viluksela // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – 21(7). – P. 2342; [https://doi: 10.3390/ijms21072342](https://doi.org/10.3390/ijms21072342). PMID: 32231017; PMCID: PMC7177642.
185. Aldeli, N. Impact of dioxins on reproductive health in female mammals / N. Aldeli, D. Murphy, A. Hanano // *Front. Toxicol.* – 2024. – Vol. 6. – P. 1392257; doi: 10.3389/ftox.2024.1392257
186. Hamza, I.S., Jarallah A.L., Mahmoud T.Y. Dioxins and their effect on human toxicity / I.S. Hamza, A.L. Jarallah, T.Y. Mahmoud // *Journal of*

Biotechnology Research Center. – 2023. – Vol. 17(1). P. 694; <https://doi.org/10.24126/jobrc.2023.17.1.694>

187. Beigh, S. A phytochemicals approach towards the role of dioxins in disease progression targeting various pathways: insights / S. Beigh // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research [Internet]. – 2024. – Vol. 58 (3s). – P. 732–756; <http://dx.doi.org/10.5530/ijper.58.3s.76>